

UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Profesional de Nutrición Humana



Una Institución Adventista

**Efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*)
sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de
ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina**

Por:

Yaquelin Eveling Calizaya Milla
Carmen Rosa Huari Maximiliano

Asesor:

Mg. Johnny Percy Ambulay Briceño

Lima, diciembre de 2017

Cómo citar:

Ejemplo APA:

Calizaya, Y. y Huari, C. (2017). Efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina (Tesis de título profesional). Universidad Peruana Unión, Lima, Perú.

Ejemplo Vancouver:

Calizaya Y. y Huari C. Efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Unión: Facultad de Salud; 2017.

Ejemplo Turabian:

Calizaya, Yaquelin y Huari, Carmen. "Efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina". Tesis inédita de licenciatura. Universidad Peruana Unión. Facultad de Ciencias de la Salud, 2017.

Ficha catalográfica:

Calizaya Milla, Yaquelin Eveling

Efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina.

94 páginas: anexos, tablas.

Tesis (Licenciatura) -- Universidad Peruana Unión. Facultad de Ciencia de la salud. EP. Nutrición Humana - 2017.

Incluye referencias y resumen.

Campo del conocimiento: Nutrición Humana.

1. Glucosa. 2. Malonaldehído. 2. Inulina.

DECLARACION JURADA DE AUTORIA DEL INFORME DE TESIS


Yo Mg. Johnny Percy Ambulay Briceño, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Nutrición Humana de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que el presente informe de investigación titulado: ***"Efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina"*** constituye la memoria que presentan la **Bachiller Yaquelin Eveling Calizaya Milla** y la **Bachiller Carmen Rosa Huari Maximiliano** para aspirar al título de Profesional de Licenciada en Nutrición Humana, ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente constancia en Lima, al 5 de enero del 2018.



Mg. Johnny Percy Ambulay Briceño

Asesor

Efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina

TESIS

Presentada para optar el título profesional de Licenciada en Nutrición Humana

JURADO CALIFICADOR



Mg. María Alina Miranda Flores
Presidente



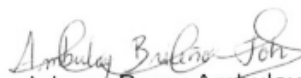
Mg. Elisa Romy Rodríguez López
Secretaria



Ing. Félix Nicolás Palacios Morales
vocal



Dr. Salomón Huancahuire Vega
vocal



Msc. Johnny Percy Ambulay Briceño
asesor

Ñaña, 14 de diciembre de 2017

Dedicatoria

A mis padres Sergio y Victoria por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y por el valor mostrado para salir adelante. A mi hermano, Sergio por ser mi soporte del cual aprendí aciertos, y por, sobre todo, el apoyo incondicional en el desarrollo del trabajo.

Con aprecio,

Yaquelin Eveling Calizaya Milla

A mi madre, mis hermanos y en especial a mi padre Vladimiro Huari, un hombre visionario que motivó mi vida al estudio con su célebre frase “el que estudia triunfa y no hay edad que lo detenga”. Gracias a su entusiasmo que él mismo sentía por la investigación; provocó en mí, desde muy niña, el deseo de seguir una carrera profesional que está enfocada en la investigación y por ende que ayude al prójimo.

Carmen Rosa Huari Maximiliano

Agradecimientos

En primer lugar, agradecemos a Dios por las bendiciones impartidas hasta donde hemos llegado, porque permitió la realización de este sueño anhelado.

A la Universidad Peruana Unión, por darnos la oportunidad de estudiar y ser profesionales. A nuestro asesor, Mg. Johnny Percy Ambulay Briceño por su dedicación y esfuerzo esmerado, quien, con sus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación apoyó en gran manera la culminación de esta tesis con éxito. A la Mg. Elisa Rommy Rodriguez Lopez por su apoyo ofrecido en este trabajo, tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

Índice de contenido

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos	vi
Resumen.....	xvi
Abstract.....	xvii
Capítulo I.....	2
El problema.....	2
Capítulo II.....	5
Revisión de literatura.....	5
1. Marco conceptual.....	5
1.1 Fibra: Definición.....	5
1.2 Diabetes	19
2. Antecedentes de la investigación	38
Capítulo III.....	41
Materiales y métodos	41
1. Lugar de ejecución.....	41
2. Muestra experimental.....	41
2.1 Criterios de inclusión	41
2.2 Criterios de exclusión	41
3. Tipo de estudio.....	41
4. Formulación de la hipótesis.....	42
4.1 Hipótesis general.....	42

4.2	Hipótesis específicas	42
5.	Identificación de variables	42
5.1	Variable independiente	42
5.2	Variable dependiente	42
6.	Diseño experimental	42
6.1	Adquisición de ratas	42
6.2	Fase de inducción a diabetes mellitus tipo II	44
6.3	Fase de tratamiento	45
6.4	Fase de sacrificio	45
6.5	Fase de determinación de pruebas bioquímicas	45
7.	Procesamiento y análisis de datos	46
8.	Consideraciones éticas	46
Capítulo IV		48
Resultados y discusión		48
1.	Resultados	48
2.	Discusión	52
Capítulo V		56
Conclusiones y recomendaciones		56
1.	Conclusiones	56
2.	Recomendaciones	57
Referencias		58

Índice de tablas

Tabla 1. Contenido promedio de inulina en diferentes plantas	14
Tabla 2. Características fisicoquímicas de la inulina, inulina de “alto desempeño” (HP) y oligofructosa (26)	15
Tabla 3. Fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2	29
Tabla 4. Variación en el tiempo (semanas) de los niveles de glucosa (mg/dl) según grupos de tratamiento.....	48
Tabla 5. Niveles finales de glucosa (mg/dl) y cambio promedio de los niveles durante el periodo de tratamiento.	49
Tabla 6. Nivel final de malonaldehído ($\mu\text{mol/L}$) según tipo de tratamiento.....	49
Tabla 7. Variación en el tiempo (semanas) del peso corporal (g) según grupos de tratamiento.....	51
Tabla 8. Peso corporal final (g) y cambio del peso corporal durante el periodo de tratamiento.....	52

Índice de cuadros

Cuadro 1. Clasificación de la fibra.....	6
Cuadro 2. Clasificación etiológica	22
Cuadro 3. Criterios de diagnóstico de diabetes y prediabetes.....	24
Cuadro 4. Estrategias de cribado de prediabetes y diabetes	24

Índice de figuras

Figura 1. Fibra dietética y tránsito intestinal.	7
Figura 2. Acciones derivadas de la fermentación de fibra dietética.	8
Figura 3. Mecanismos de la acción hipocolesterolemizante de la fibra dietética.	10
Figura 4. Acciones de la fibra dietética en el control de la glucemia.	11
Figura 5. Cichorium intybus (achicoria).	12
Figura 6. Estructura química de la inulina: con una molécula terminal.	13
Figura 7. Procesos de obtención industrial de la inulina y derivados.	17
Figura 8. Esquema del método de determinación de fructanos.	18
Figura 9. Cuantificación de fibra dietética total usando varios.	19
Figura 10: Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años).	20
Figura 11. Clasificación de la diabetes mellitus con base a tipos y etapas.	21
Figura 12. Algoritmo de detección de prediabetes.	25
Figura 13: Detección y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).	26
Figura 14. Mecanismos patogénicos de la diabetes tipo 2	27
Figura 15. Objetivos de manejo de la hiperglucemia. Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes	28
Figura 16. Reacción del Oxígeno.	31
Figura 17. Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo.	32
Figura 18. Efecto generador de estrés oxidativo e inflamación de la hipo e hiperglicemia.	32
Figura 19. Modelo propuesto para explicar la participación de la mitocondria en la inducción de daño oxidativo debido a hiperglucemia.	34
Figura 20. Esquema de algunos mecanismos propuestos para explicar cómo la hiperglucemia contribuye al daño oxidativo.	35

Figura 21. Modelo que propone la secuencia que relaciona la generación de especies reactivas en la diabetes con los daños vasculares, renales y neurológicos.	36
Figura 22. Metodología de tratamiento.	44

Índice de anexos

<i>Anexo 1:</i> Ficha de control de evaluación de peso corporal	66
<i>Anexo 2:</i> Ficha de control de inducción - diabetes	67
<i>Anexo 3:</i> Ficha de control de diabetes - nivel de glucosa.....	68
<i>Anexo 4:</i> Ficha de control de ingesta de inulina	69
<i>Anexo 5:</i> Composición nutricional de alimento de ratones	70
<i>Anexo 6:</i> Ficha técnica de la inulina.....	72
<i>Anexo 7:</i> Ficha técnica de Estreptozotocina	74
<i>Anexo 8:</i> Fotos.....	75

Símbolos usados

DM :	Diabetes Mellitus
DM1:	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2
FID :	Federación Internacional de la Diabetes
MDA:	Malonaldehído
AG :	Ácidos grasos
AGCC:	Ácidos grasos de cadena corta
FOS:	Fructooligosacaridos
GOS:	Galactooligosacaridos
CCK:	Colecistocinina
GLP 1:	Péptido tipo glucagón 1
GP _{prom} :	Polimerización promedio
GP _{max} :	Polimerización máximo
AOAC:	Asociación de Químicos Analíticos Oficiales
ADA:	American diabetes association
SOG:	Sobrecarga de glucosa oral
TGA:	Tolerancia a la glucosa alterada
GAA:	Glucosa en ayuno alterada
RI :	Resistencia a la insulina
EASD:	European Association for the Study of Diabetes
ALAD:	Asociación Latinoamericana de Diabetes
EO :	Estrés oxidativo
ER :	Especies reactivas

RL :	Radicales libres
EROs:	Especies reactivas de oxígeno
H ₂ O ₂ :	Peróxido de hidrogeno
OH [·] :	Radical hidroxilo
NO [·] :	Óxido nítrico
ONOO [·] :	Radical peroxinitrito
LPO:	Lipoperóxidos
AGE:	Glicación avanzada
CND:	Grupo control negativo
CD :	Grupo control positivo
CDI1:	Grupo experimental 1
CDI2:	Grupo experimental 2
CDI3:	Grupo experimental 3
STZ:	Estreptozotocina
TBA:	Ácido tiobarbitúrico
GIP:	Polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa
LPS:	Lipopolisacaridos

Resumen

El trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar el efecto del consumo de inulina (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en ratas inducidas (Sprague–Dawley) a Diabetes Mellitus Tipo II (DM2) con el fármaco estreptozotocina. El enfoque de la investigación fue de naturaleza cuantitativa, de diseño experimental puro y explicativo, de modo, que los resultados respondieron el efecto de inulina sobre los niveles de glucosa y MDA, en el modelo experimental planteado para DM2. La muestra estuvo conformada por 42 ratas machos de la cepa Sprague–Dawley de 5 semanas, distribuidas en 5 grupos de tratamiento: grupo control no diabético (CND), control diabético (CD), diabético dosis inulina 1 (CDI1), diabético dosis inulina 2 (CDI2) y diabético dosis inulina 3 (CDI3). En el proceso de inducción, las ratas recibieron una solución de fructosa al 10% ad libitum por dos semanas; posteriormente, se les administro estreptozotocina (STZ) por vía intraperitoneal (40 mg/kg). Los grupos experimentales fueron alimentados por vía orogástrica con dosis de inulina de 500 mg/kg, 860 mg/kg y 1100 mg/kg para los grupos CDI1, CDI2 y CDI3 respectivamente por un periodo de cuatro semanas. Al finalizar la intervención, las ratas diabéticas sin tratamiento, mostraron niveles de glucosa y MDA significativamente elevados en comparación con el grupo no diabético. Se observó, también una disminución significativa en los niveles de glucosa (39.1%) en el tratamiento con dosis más elevada (1100 mg/kg, CDI3), con respecto al grupo control positivo. Así mismo, al analizar los tratamientos se observó una disminución del 5% de MDA en la dosis máxima (CDI3) en comparación al control positivo, sin embargo, no fue significativo; el peso de los grupos CDI2 y CDI3 mostraron un incremento con respecto al CD, aunque tampoco fue significativo. Con estos resultados podemos inferir que los niveles de glucosa disminuyen a medida que se incrementa la dosis de inulina.

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo II, Inulina, Glucosa, Malonaldehído*

Abstract

The research of this investigation was aimed to determine the effect of Inulin consumption (*Cichorium intybus*) on glucose and malonaldehyde levels (MDA) in rats induced (Sprague – Dawley) to Diabetes mellitus type II (DM2) with the streptozotocin drug. The research approach was quantitative naturally, of pure and explanatory design, so the results responded to the effect of inulin on the levels of glucose and MDA in the experimental model posed for DM2. The sample consisted of 37 male rats of the Sprague-Dawley strain of 5 weeks, distributed in 5 treatment groups: Non-diabetic control group (NDC), Diabetic control (DC), diabetic Inulin dose 1 (CDI1), diabetic Inulin dose 2 (CDI2) and diabetic Inulin Dose 3 (CDI3). In the induction process, the rats received a fructose solution of 10% ad libitum for two weeks; subsequently, they were administered streptozotocin (STZ) via Intraperitoneal route (40 mg/kg). The experimental groups were fed by orogastric route with inulin doses of 500 mg/kg, 860 mg/kg and 1100 mg/kg for the CDI1, CDI2 and CDI3 groups respectively for a period of four weeks. At the end of the intervention, the diabetic rats without treatment showed significantly elevated glucose and MDA levels compared to the non-diabetic group. It was also observed that a significant decrease in glucose levels (39.1%) in the treatment with higher doses (1100 mg/kg, CDI3), regarding to the positive control group. Likewise, when analyzing the treatments, a 5% decrease in MDA was observed in the maximum dose (CDI3) compared to the positive control, however, it was not significant; The weight of the CDI2 and CDI3 groups showed an increase regarding to the CD, although it was not significant either. With these results we can infer that glucose levels decrease as the dose of inulin increases.

Keywords: *Mellitus diabetes type II, Inulin, Glucose, Malonaldehyde*

Capítulo I

El problema

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema mundial cuya prevalencia aumenta a ritmo alarmante. Según la Federación Internacional de la Diabetes (FID), actualmente hay 1, 415 millones de adultos de 20 a 79 años diagnosticados con diabetes en todo el mundo, otros 318 millones de personas tienen tolerancia a la glucosa alterada representando riesgo elevado a desarrollar la enfermedad. Se estima que habrá 642 millones de personas que sufrirán diabetes el 2040, de los cuales aproximadamente entre 87% al 91% tendrán diabetes tipo 2, del 7% al 12% diabetes tipo 1 y de 1% al 3% otros tipos de diabetes (1).

Por otro lado, en el año 2000 América registró 13.3 millones de personas con diabetes y el año 2030 se avizora que 32.9 millones padecerán de esta enfermedad (2). Este problema tampoco es ajeno en Perú, ya que el 2012 se reportó una prevalencia de 7% de DM y 23% de prediabetes (3).

La diabetes es una condición crónica donde el organismo no produce suficiente insulina o en su defecto no puede utilizarla, produciendo niveles altos de glucosa en la sangre. Esta condición es la cuarta causa de muerte a nivel mundial, con alrededor de tres millones de muertes por año; los cambios de glucosa en la sangre es ocasionada por el cambio en el estilo de vida de la población, especialmente por la ingesta excesiva de alimentos de alto valor calórico (4).

Producto de la DM se desarrollan complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares, generando la formación de especies reactivas derivadas del oxígeno (EROs), causando daño oxidativo a las células (5). También, se describe que la hiperglicemia desencadena procesos bioquímicos dañinos para el organismo, como procesos inflamatorios y estrés oxidativo, causando oxidación de la glucosa que da lugar a la formación de alfacetoaldehidos, peróxido de hidrogeno entre otras especies de oxígeno, lo que conduce al incremento de la velocidad de los procesos de glicosilación y oxidación de lípidos y proteínas de la membrana ocasionando deterioro de las funciones (6).

Frente a esta situación se plantean alternativas como la inclusión de terapias alternativas naturales, uso de plantas medicinales o metabolitos secundarios (7). Entre ellos está el consumo de inulina, que está relacionado con diversos beneficios a la salud; así mismo, se le atribuye propiedades benéficas a enfermedades que afectan a un gran

número de la población entre ellas se encuentran las enfermedades del tracto gastrointestinal, osteoporosis, cáncer de colon y diabetes (8).

Un estudio realizado por Beristain et al. (9) en personas con niveles altos de colesterol, mostró una disminución considerable tras el consumo de inulina (9 g/día), adicionada a una preparación en base a cereales por 4 semanas, el cual redujo el colesterol total y cLDL en 5 y 7% respectivamente, mientras que, los triglicéridos disminuyeron un 27%.

Otro ensayo clínico doble ciego, realizado por Belcazar et al. (10) a 12 personas con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, a los cuales se les administró 7 g/día de inulina durante el mismo periodo de tiempo, logró disminuir significativamente los triglicéridos, así como el colesterol total, c-LDL y c-VLDL. Sin embargo, en personas con diabetes mellitus 2, el consumo de 15 a 20 g/día durante el mismo tiempo, no registró cambios en los niveles de colesterol y triglicéridos, por lo que el tratamiento presentó beneficios en personas con dislipidemia sin diabetes.

Por otro lado, Peran et al. (11) mostró en pacientes diabéticos que recibieron *Lactobacillus sporogenes* e inulina (1.08 g) por seis semanas, incrementaron significativamente los niveles glutatión reducido (GSH). Esto demuestra que tratamientos a base de inulina podría tener efectos antioxidantes, lo cual se serviría como neutralizante ante el estrés oxidativo de los pacientes con DM. También, en un estudio similar de pacientes con DM que consumieron pan simbiótico (*Lactobacillus sporogenes* e inulina), reveló efectos benéficos sobre los biomarcadores de estrés oxidativo; aumentando significativamente los niveles de óxido Nítrico (NO) plasmático y disminución significativa de malondialdehído (MDA) (12).

Por otro lado, un estudio en humanos evaluó el efecto de la suplementación con inulina de achicoria con una dosis diaria de 10 g por dos meses, mostrando reducción significativa en las concentraciones de glucosa sérica en ayunas (14). Se ha demostrado también que la ingestión de 20% de oligofructosa en ratas inducidas a diabetes con estreptozotocina una disminución de la glucemia posprandial en dos meses de tratamiento (13).

Motivo por el cual, esta investigación se desarrolla por la necesidad de brindar nuevas alternativas de tratamiento a fin de mejorar el nivel de glicemia en personas con diabetes mellitus tipo II, enfermedad asociada al riesgo de muerte prematura, como consecuencia de un estado de hiperglicemia, factor etiológico de las complicaciones diabéticas. Sin embargo, se cuenta ahora con terapias alternativas y naturales, como el uso de diversos alimentos o metabolitos secundarios (inulina), que favorecerían positivamente la homeostasis de la glucosa y marcadores de estrés inflamatorio en personas con diabetes mellitus tipo II.

Se concluye con esta frase: “existen remedios para toda clase de enfermedad, menos para tener salud.”

La salud es el reflejo de una vida saludable. La buena nutrición depende de la salud y ella no puede existir sino introduciendo en nuestro cuerpo los productos destinados por la naturaleza para nuestro mantenimiento.

Entonces diremos que, así como los vicios se curan con virtud y la pobreza con riqueza, así también la enfermedad solo puede desaparecer con salud llevado por un estilo de vida saludable siendo intemperantes al comer. La enfermedad solo son los resultados de nuestro propio acto de cada día. “Somos lo que comemos “ (16).

Fuimos creados para tener salud. “Amado, deseo que prosperes en todo, y tengas salud, así como prosperas espiritualmente.” (3 Juan 1:2). Los resultados que obtendremos al cumplir las leyes del cuerpo serán de beneficio no solo para nosotros sino también para las personas al derredor. Este dicho popular resume con mucha sabiduría la necesidad de tomar medidas preventivas: “vale más un gramo de prevención que un kilo de curación”. El principio citado nos insta a esforzarnos para obtener grandes ganancias en el futuro y evitar las complicaciones de la diabetes a la vez extender la calidad de vida y bienestar (17).

Esta investigación tuvo como objetivo determinar el efecto del consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) sobre los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a Diabetes Mellitus Tipo II con estreptozotocina. Así mismo:

- Determinar los niveles de glucosa antes, durante y después del tratamiento en ratas con Diabetes Mellitus Tipo II.
- Determinar la lipoperoxidación en los grupos experimentales después del tratamiento de las ratas con Diabetes Mellitus Tipo II.
- Determinar la dosis efectiva de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) para reducir los niveles de glucosa y peroxidación lipídica en los grupos experimentales.
- Evaluar el cambio de peso de los grupos de tratamiento durante y después en ratas con Diabetes Mellitus Tipo II.

Capítulo II

Revisión de literatura

1. Marco conceptual

1.1 Fibra: Definición

Según la American Association of Cereal Chemist (18), propone un nuevo concepto a la fibra dietética sinónimo de fibra funcional, definida como “la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso. La fibra engloba polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias asociadas a la planta. Las fibras dietéticas promueven efectos beneficiosos fisiológicos como el laxante, y/o atenúan los niveles de colesterol en sangre y/o atenúan la glucosa en sangre”.

Las fibras dietéticas se caracterizan por la promoción de efectos fisiológicos benéficos; sin embargo, para que un componente de la dieta se le considere benéfico, este debe tener un impacto positivo en la salud. Variadas investigaciones científicas han demostrado efectos benéficos fisiológicos positivos, como la disminución de colesterol y glucosa en la sangre. En estas últimas décadas se ha demostrado que el incremento del consumo de fibra dietética y alimentos ricos en fibra produce efectos positivos sobre los niveles de colesterol sérico, relacionado como biomarcador de riesgo cardiovascular. Se ha comprobado, además, que el aumento en el consumo de alimentos, fuentes de fibra, disminuyen los niveles de glucosa en suero después de comer, considerándose en ambos casos efectos favorables para salud, aunque no todas las fibras estudiadas o alimentos con un porcentaje alto de fibra muestran propiedades benéficas (18).

1.1.1 Tipos de fibra

Los tipos de fibra se describen en el cuadro 1:

Cuadro 1.

Clasificación de la fibra

A. Composición química	1. Polisacáridos	Incluyen celulosa, hemicelulosa, pectinas, gomas, mucilagos y el almidón resistente.
	2. Oligosacáridos	Se agrupan principalmente en fructooligosacaridos (FOS) y galactooligosacaridos (GOS). Los FOS: ketosa, nistosa y fructosilnistosa. Existen otros oligosacáridos como la inulina (achicoria) que se encuentran en ciertos alimentos.
	3. Lignina	Resulta de la unión de varios alcoholes fenilpropílicos (cumarílico, coniferílico y sinapílico).
B. Solubilidad	1. Soluble	En contacto con agua forman un retículo, quedando atrapada, generando soluciones viscosas. Entre estas fibras se encuentran: las pectinas, algunas hemicelulosas, las gomas, los mucilagos y los polisacáridos de las algas.
	2. Insolubles	Se caracterizan por la escasa capacidad que tienen en la retención de agua y formar soluciones viscosas. Entre ellas se mencionan: celulosa, diversas hemicelulosas y la lignina.
C. Capacidad de fermentación	1. Fibras no fermentables (< 100%)	Destacan fibras insolubles como la lignina y algunas fibras solubles como: carragenina y derivados de la celulosa.
	2. Fibras parcialmente fermentables (10 – 70%)	Fibras insolubles ricas en celulosa. Fibras solubles como el agar y otras parcialmente solubles.

	3. Fibras fermentables (> 70%)	Lo componen fibras solubles ricas en hemicelulosa como: goma guar y glucomanano. Fibras solubles ricas en ácidos glucorónicos: pectinas o algunas gomas.
--	--------------------------------	---

Fuente: Alimentos funcionales aproximación a una nueva alimentación, 2010 (19).

1.1.2 Acciones fisiológicas de la fibra

Se le atribuye como acción fisiológica a la fibra el mantenimiento de una funcionalidad intestinal adecuada; además del control de la obesidad, modulación de los niveles de glucosa plasmática y la disminución de la concentración de colesterol sanguíneo (19).

1.1.2.1 Homeostasis intestinal

Se le atribuye a la fibra una función gastrointestinal, facilitando la adecuada evacuación de los contenidos intestinales. Sin embargo, su estudio profundo en estos últimos años ha permitido conocer a profundidad el papel importante que ejerce la fibra en la fisiología intestinal.

Según la clasificación por solubilidad, la fibra soluble retiene agua en gran cantidad, facilitando su capacidad de formar soluciones viscosas o geles cuando son combinadas con agua. Mientras que la fibra insoluble o poco soluble actúa como una esponja, ocasionando la retención del agua en su matriz estructural formando una mezcla de baja viscosidad como se muestra en la figura 1 (19).

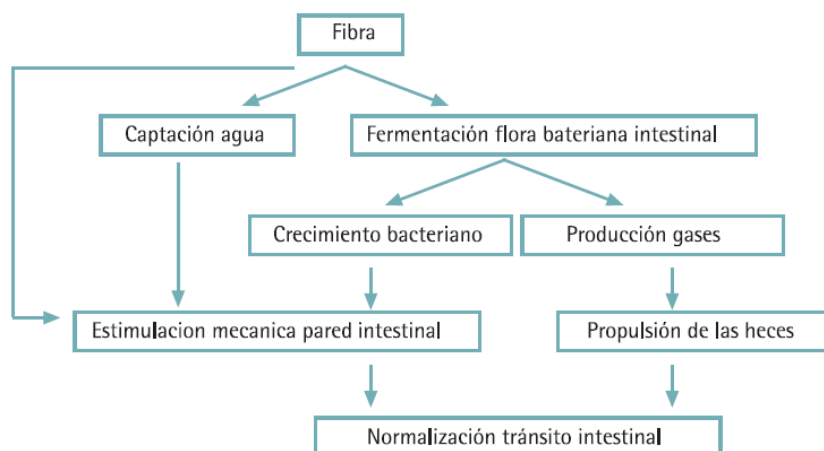


Figura 1. Fibra dietética y tránsito intestinal. Fuente: Alimentos funcionales (19).

Como consecuencia de la fermentación se forman ácidos grasos de cadena corta (AGCC), aproximadamente entre el 90 y 95%; estas son: acetato, propionato y butirato, en una proporción de 60:25:14, respectivamente (Figura 2). Se ha demostrado que el butirato es fuente principal de energía para los colonocitos; contribuye en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, incrementando la motilidad intestinal; induce la diferenciación de las células epiteliales colónicas; disminuye la proliferación epitelial previniendo el desarrollo de procesos tumorales; preserva la función de la barrera intestinal facilitando la integridad de las uniones intercelulares de los colonocitos. El ácido propionico es un AGCC metabolizado en el hígado y actúa como precursor en la gluconeogénesis y lipogénesis. Por último, se menciona, al ácido acético, el cual es metabolizado en los tejidos periféricos para obtener energía, o en el hígado para la formación de ácidos grasos de cadena larga o cuerpos cetónicos (20).

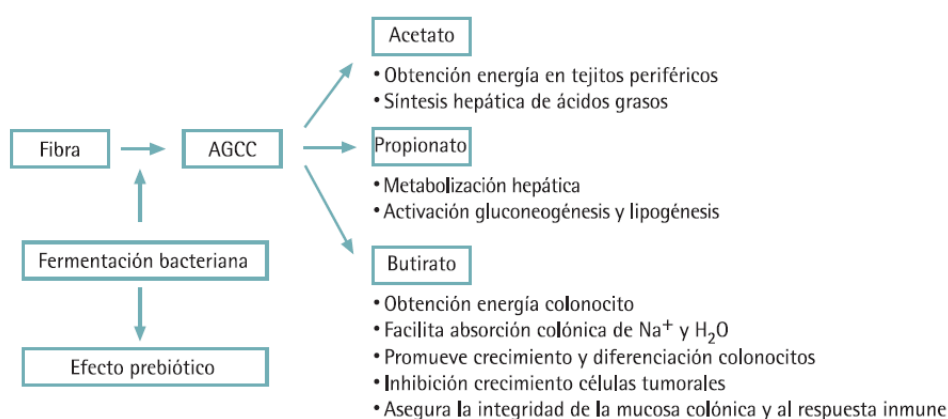


Figura 2. Acciones derivadas de la fermentación de fibra dietética. Fuente: Alimentos funcionales (19).

1.1.2.2 Control de la obesidad

El consumo elevado de productos industrializados, además de la reducción en la ingesta de frutas y verduras, conllevan a un déficit de fibra, de modo que el tratamiento se basa en restricción calórica y actividad física, siendo que la fibra favorecerá al control de la ingesta calórica, debido a los mecanismos que se detallan a continuación:

- La fibra tiene una elevada capacidad de retener agua; además, su bajo poder energético contribuye a reducir la densidad calórica de las preparaciones.
- Se requiere mayor masticación para aquellos alimentos ricos en fibra, por lo que aumentara el tiempo para su ingestión. A la vez, se estimula la secreción de saliva y jugo gástrico favoreciendo la sensación de saciedad.

- La velocidad de vaciamiento gástrico disminuye a consecuencia del hambre prolongando la sensación de saciedad.
- Reduce la absorción de AG e hidratos de carbono en el intestino delgado, esto debido a la formación de soluciones de alta viscosidad (fibra soluble), dificultando el acceso de enzimas digestivas a los nutrientes, reduciendo así el aporte calórico (19).

1.1.2.3 Acción hipocolesterolemiantes

Los mecanismos que favorecen esta acción se describen a continuación:

- El secuestro de los ácidos biliares impiden su absorción, esto favorece su excreción con las heces y disminuye la cantidad que llega al hígado por la vía enterohepática, por lo que las células hepáticas aumentan la formación de ácidos biliares en exceso a partir de colesterol, de manera que el incremento de la degradación del colesterol no es compensado mediante el incremento de su síntesis; deben captarlo del colesterol circundante, accionando la disminución de los niveles de colesterol plasmático (Figura 3).
- Reducción de la absorción de colesterol, debido a que el colesterol de la alimentación es de la misma manera secuestrado por geles viscosos de la fibra en el estómago y el duodeno. Sumado a esto, la menor cantidad de ácidos biliares libre, produce la disminución del transporte de colesterol hacia la membrana abortiva. A nivel del ciego, el colesterol secuestrado es liberado a causa de la flora bacteriana, sin embargo, en esta posición, la capacidad de absorción es muy reducida.
- Inhibición de la síntesis de colesterol, a consecuencia de la fermentación bacteriana de la fibra en el colon originando un incremento de la producción de los AGCC. Estudios experimentales manifiestan que el propionato en el hígado actúa inhibiendo a la β -hidroxi- β -metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), siendo que esta enzima es la principal en la regulación de la síntesis de colesterol hepático, cuya actividad se incrementa cuando existe una baja concentración de colesterol en los hepatocitos.

El uso de la fibra como tratamiento alternativo favorecerá la prevención de la aterogénesis, por efecto hipocolesterolemiantes (19).

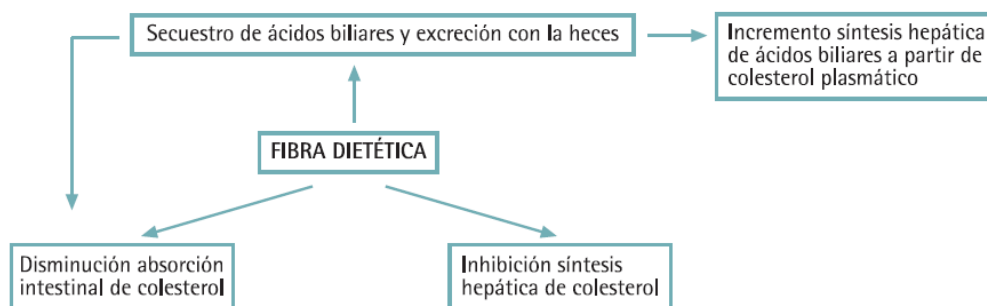


Figura 3. Mecanismos de la acción hipocolesterolemizante de la fibra dietética. Fuente: Alimentos funcionales (33).

1.1.2.4 Modulación del metabolismo de la glucosa

Diversos estudios ponen en manifiesto los efectos beneficiosos tras el consumo de fibra, sobre el metabolismo de la glucosa en personas con diabetes mellitus, así como en la población en general.

A pesar de la existencia de estudios acerca del efecto de la fibra dietética, aún no está claro cuáles son los mecanismos intrínsecos que genera la fibra dietética capaz de mejorar la homeostasis de la glucosa. Se propone que sea a causa de la fracción soluble, debido a los posibles factores, que se detallan a continuación:

- Retrasa el vaciamiento gástrico, que, junto al incremento del volumen de los alimentos en el estómago a causa de la fibra, esto promueve la sensación de saciedad de las personas, ocasionando así la disminución de la ingesta de alimentos y como resultado una disminución del aporte final de glucosa al organismo.
- Retiene los carbohidratos en la matriz de la fibra, por consiguiente, reduce el acceso de las enzimas intestinales para hidrolizar los azúcares. Este hecho, sumado a la menor difusión de la glucosa liberada, provocará la disminución de la absorción de la glucosa.
- Incrementa la liberación de la insulina, a su vez disminuye la resistencia a esta hormona. Este factor juega un papel importante en el control de la glucemia en personas con Diabetes Mellitus tipo II.

Estos efectos, en su mayoría, se deben a la capacidad de la fibra al estimular la liberación de varias hormonas gastrointestinales como la colecistocinina (CCK) y el péptido tipo glucagón 1 (GLP 1). Se ha demostrado que ambas hormonas ralentizan el vaciamiento gástrico e incrementan la liberación de insulina, además de inhibir la secreción de glucagón por el páncreas. Por otro lado, promueven la captación de glucosa por los tejidos periféricos

y disminuyen el aporte de la glucosa proveniente del hígado (Figura 4). La formación de AGCC, en especial del butirato, pues se ha demostrado, en diversos estudios in vitro e in vivo, que es te ácido graso, reduce la producción del TNF α , citocina que favorecen la aparición de resistencia a la insulina en el adipocito, por lo que el aporte de la fibra aumentaría la formación de butirato, inhibiendo así la producción de TNF α , reduciendo la resistencia a la insulina (19).

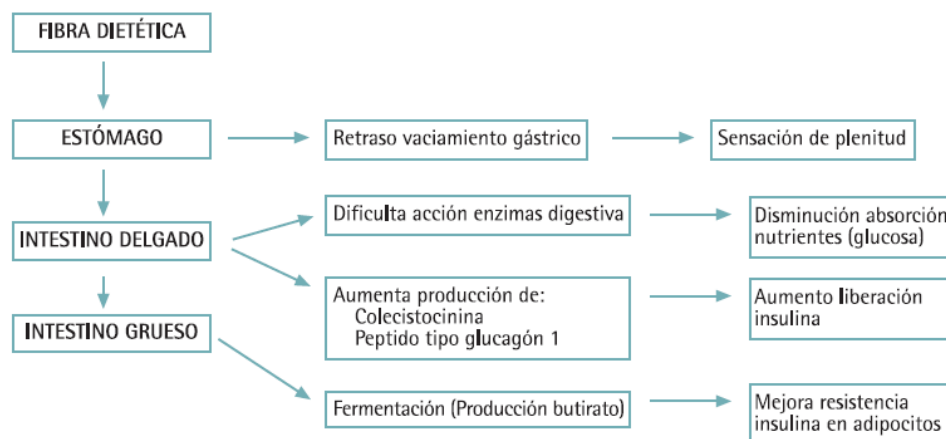


Figura 4. Acciones de la fibra dietética en el control de la glucemia. Fuente: Alimentos funcionales (19).

1.1.3 *Achicoria*

Es una especie originaria de la zona mediterránea del norte de Europa, perteneciente a la familia Asteraceae. En su primer año desarrolla una raíz muy profunda y gruesa a la vez, sus hojas distribuidas en roseta con peciolo corto; una vez que la planta fue expuesta a temperaturas bajas, desarrolla un tallo vigoroso, diferenciando múltiples órganos reproductivos o flores en el extremo de la planta, mostrado en la figura 5. En general se recolectan las raíces, que luego de un proceso de lavado se cortan en rodajas, para posteriormente secarse lo más antes posible a una temperatura no mayor de 50°C (21).

Esta especie es utilizada como insumo industrial para la producción de raíces para su posterior transformación. Al fin del primer año de formación, cuando la raíz ha madurado, se extrae la inulina y oligofructosas; estos carbohidratos son de uso en la industria alimentaria, en diversos alimentos con el fin de mejorar la consistencia y a la vez aportar un bajo valor calórico, aportando beneficios importantes a la salud (22).



Figura 5. *Cichorium intybus* (achicoria). Fuente: Medicamentos herbarios tradicionales (23).

1.1.4 Inulina

Se define a la inulina como polisacárido de tipo fructano, cuya función prebiótica ha sido demostrada, tras varios estudios científicos. La principal fuente de inulina es la raíz de achicoria, sin embargo, se encuentra también en diferentes vegetales alrededor del mundo. Se produce industrialmente a través de la extracción de la raíz de achicoria. Es utilizado también como ingrediente de derivados lácteos y postres. La inulina posee una capacidad gelificante y emulificante; además, es usado como sustituto de grasas y azúcares, aporta textura y facilita la depresión del punto de congelación. Es conocido también como un ingrediente prebiótico, gracias a su configuración química no puede ser hidrolizada por las enzimas digestivas del hombre, por lo que continua sin alterarse hasta llegar a la parte inferior del tracto gastrointestinal, donde gracias a las bacterias benéficas es fermentada, aportando solo un valor calórico de 1.5 kcal/g (23).

1.1.5 Características químicas y físicas de la inulina

La inulina está conformada por moléculas de fructosa (fructosil-fructosa) unidas por enlaces β - (2 \rightarrow 1), usando el término fructanos para denominar a este tipo de compuestos. Lo que caracteriza a estas cadenas es la particularidad que tienen al terminar en una unidad de glucosa unida por un enlace α -(1,2); ejemplo de ello es la sacarosa, sin embargo, el monómero terminal de la cadena puede ser β -D-fructopiranosil (24).

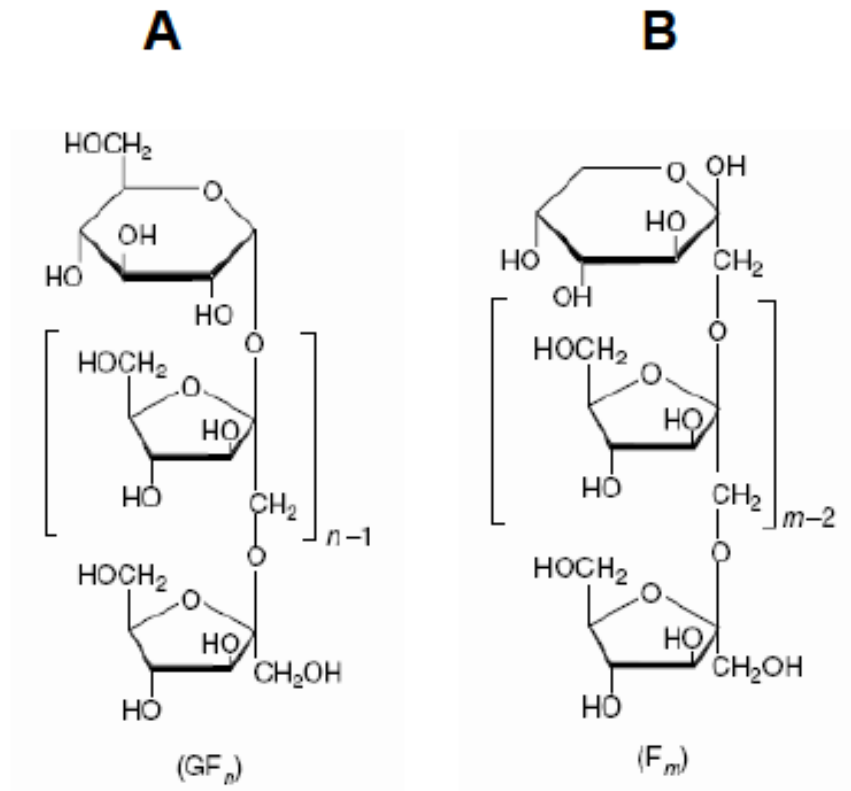


Figura 6. Estructura química de la inulina: con una molécula terminal. Fuente: Fuente: Madrigal y Sangronis, 2014 (22).

La inulina está conformada por la combinación de oligo y/o polisacáridos lineales y presenta una estructura polimérica y dispersa (Figura 6). Para obtener una inulina de alto rendimiento (HP) se debe remover los monómeros de bajo peso molecular (Tabla 2). Así mismo, para obtener una mejor solubilidad en agua y funcionabilidad semejante al azúcar o jarabe de glucosa, se debe hidrolizar parcialmente la inulina para obtener oligofructosa (fructo-oligosacaridos), usando el término de fructanos para denominar este tipo de compuesto, con la particularidad de terminar con un enlace α -(1,2), ejemplo de esto es la sacarosa, así también el monómero terminal de la cadena puede corresponder al residuo β -D-fructopiranosil (24).

Se encuentra la inulina en más de 36 000 plantas como material de reserva de energía. Entre las especies de plantas se identifican las del grupo *Liliaceae*, ajo, cebolla y espárrago, también las del grupo *Compositae*, achicoria, patata y yacon, mostrado en la tabla 1 (25).

Tabla 1.

Contenido promedio de inulina en diferentes plantas

Espece vegetal	Inulina (g/100 g base seca)
Pataca (<i>Helianthus tuberosus</i>)	89
Achicoria (<i>Cichorium intybus</i>)	79
Raíz de Dalia (<i>Dahlia spp.</i>)	59
Cebolla (<i>Allium cepa</i> L.)	48
Ajoporro (<i>Allium porrum</i> L.)	37
Ajo (<i>Allium sativum</i>)	29
Yacon (<i>Smallanthus sonchifolius</i>)	27
Esparrago (<i>Asparragus officinalis</i> L.)	4
Cambur (<i>Musa cavendishii</i>)	2
Centeno (<i>Secale cereale</i>)	1

Fuente: Madrigal y Sangronis, 2014 (22).

Tabla 2.

Características fisicoquímicas de la inulina, inulina de “alto desempeño” (HP) y oligofructosa (26).

Característica	Inulina	Inulina HP	Oligofructosa
	GFn (2 = n = 60)	GFn (10 = n = 60)	GFn + Fn (2 = n = 7)
Estructura química(*)			
GP _{prom}	12	25	4
Materia seca (g/100g)	95	95	95
Pureza(g/100g)	92	99,5	95
Azúcares (g/100g)	8	0,5	5
pH	5 – 7	5 – 7	5 – 7
Cenizas (g/100g)	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Metales pesados (g/100g secos)	< 0,2	< 0,2	< 0,2
Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco o jarabe viscoso
Sabor	Neutral	Neutral	Moderadamente dulce
Dulzor % (vs. sacarosa=100%)	10	Ninguno	35
Solubilidad en agua a 25°C (g/L)	120	25	> 750
Viscosidad en agua (5% p/p sol. acuosa) a 10 °C (mPa.s)	1,6	2,4	< 1,0
Funcionalidad en alimentos	Sustituto de grasas	Sustituto de grasas	Sustituto de azúcar
Sinergismo	Con agentes gelificantes	Con agentes gelificantes	Con edulcorantes intensos

Fuente: Madrigal y Sangronis, 2014 (24).

1.1.6 Compuestos derivados de la inulina

Según su origen sea vegetal o microbiano, los fructanos pueden ser lineales, cíclicos o ramificados y se determinan de acuerdo al grado de polimerización promedio (GP_{prom}) y máximo (GP_{max}). Sea la inulina, oligofructosa, fructooligosacaridos o FOS presentan una estructura polimérica lineal. Tanto los FOS y oligofructosa son similares; sin embargo, su estructura es diferente según su origen (hidrólisis enzimática de la inulina para la oligofructosa y para los FOS, transfructosilación de sacarosa) (24).

1.1.7 Métodos de determinación de inulina y derivados

Según Rojas Hidalgo (20), la fibra no es una sustancia, es más aun, una serie de diferentes conceptos a nivel botánico, químico, fisiológico, nutriólogo o gastroenterólogo, mientras que la FDA y el Codex Alimentarios definen a la fibra dietética, como un material que se precipita en presencia de soluciones de etanol, a través de métodos clásicos de análisis. Sin embargo, estos métodos no cuantifican los compuestos que cumplen con las definiciones más recientes de fibra dietética, debido a que estos compuestos no precipitan en un medio acuoso de etanol. Por lo que la inulina y sus derivados, son compuestas por moléculas relativamente pequeñas, en comparación con otros compuestos aceptados como fibra dietética, no precipitan completamente en una solución de etanol, debido a que son solubles o parcialmente solubles en este solvente. Por lo que según el método AOAC (Asociación de Químicos Analíticos Oficiales) 997.03, titulado "Fructanos en productos alimenticios, método de cromatografía de intercambio iónico", se crea la alternativa de extracción. Posterior a esto se opta una nueva metodología enzimática-calorimétrica, que sigue el mismo principio anterior. Actualmente, se recomienda la extracción del contenido de fibra dietética total de un alimento por los métodos oficiales y los fructanos por los dos métodos mencionados con anterioridad, representado en la figura 7.

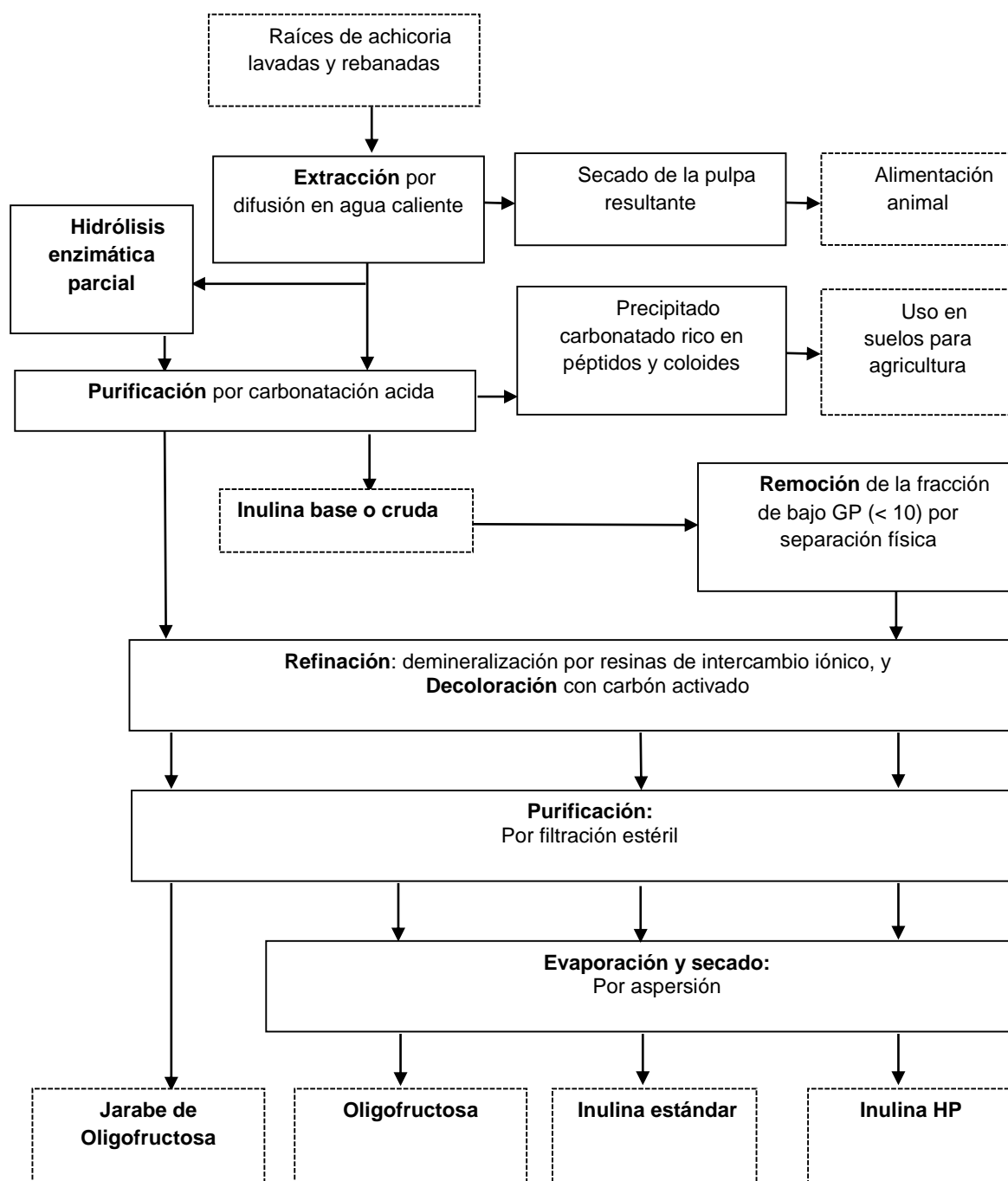


Figura 7. Procesos de obtención industrial de la inulina y derivados. Fuente: Madrigal y Sangronis, 2014 (24).

El método AOAC (27), describe tres etapas: Extracción, hidrólisis y determinación de azúcares libres por cromatografía (figura 8). La extracción de fructanos se basa en dos pasos, primero se usa agua hirviendo, con agitación continua a un pH de 6.6 a 8 y culmina la extracción manteniendo la agitación a 80°C por 10 minutos, reposando hasta alcanzar

la temperatura ambiente. Posterior a esto se toma una alícuota para ser sometida a una determinación cromatografía de azúcares, para luego mediante cálculos analíticos obtener la cantidad de fructosa libre y de sacarosa (24).

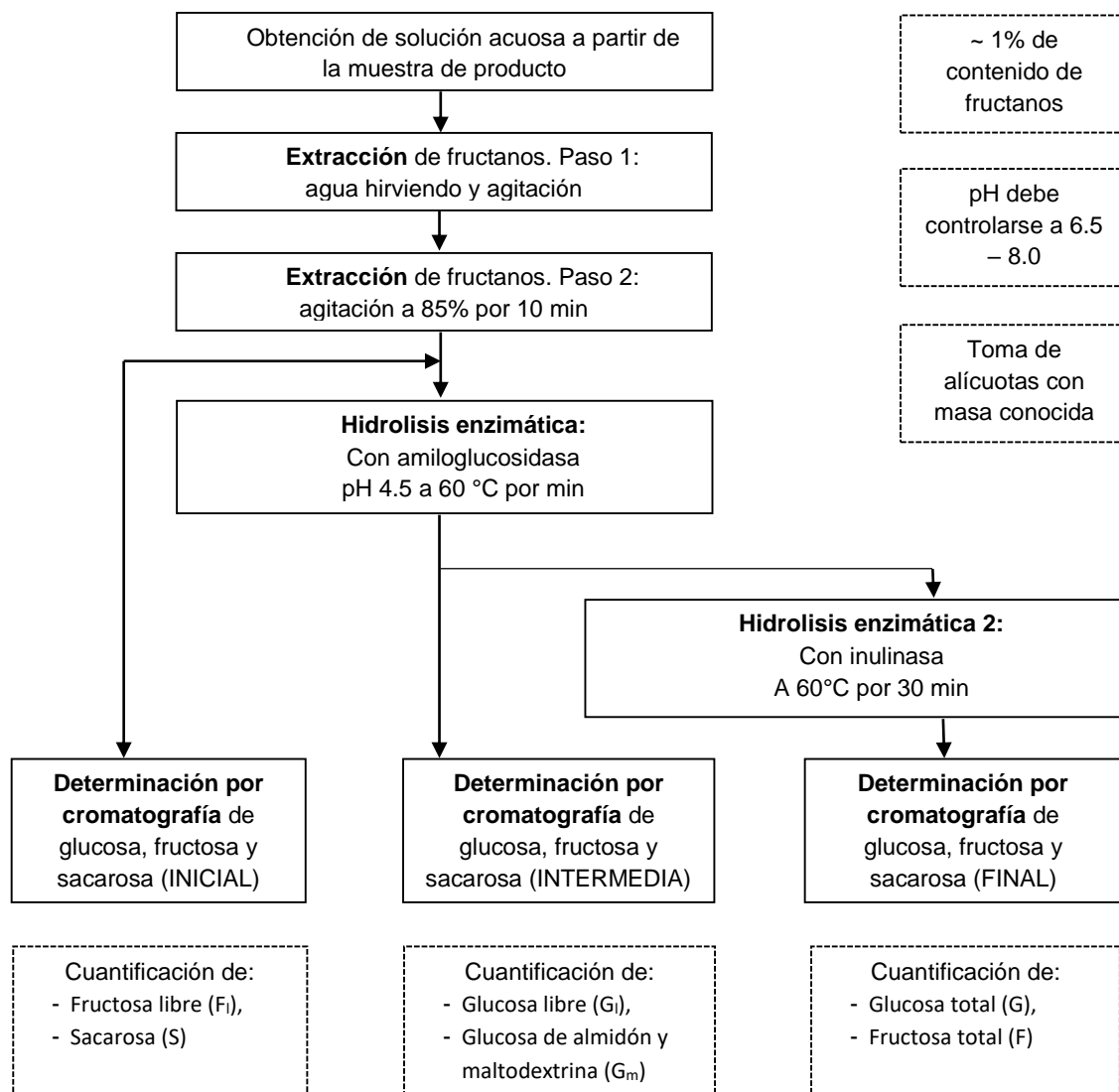


Figura 8. Esquema del método de determinación de fructanos. Fuente: Madrigal y Sangronis, 2014 (22).

Se recomienda en cuanto al método cromatográfico, según el método estándar de la AOAC 997.08 (figura 9) especifica que debe usarse un equipo de cromatografía de intercambio iónico de alto desempeño, debido a que investigaciones anteriores evidenciaron desviaciones significativas en los datos obtenidos, cuando fueron empleados otros sistemas de extracción (24).

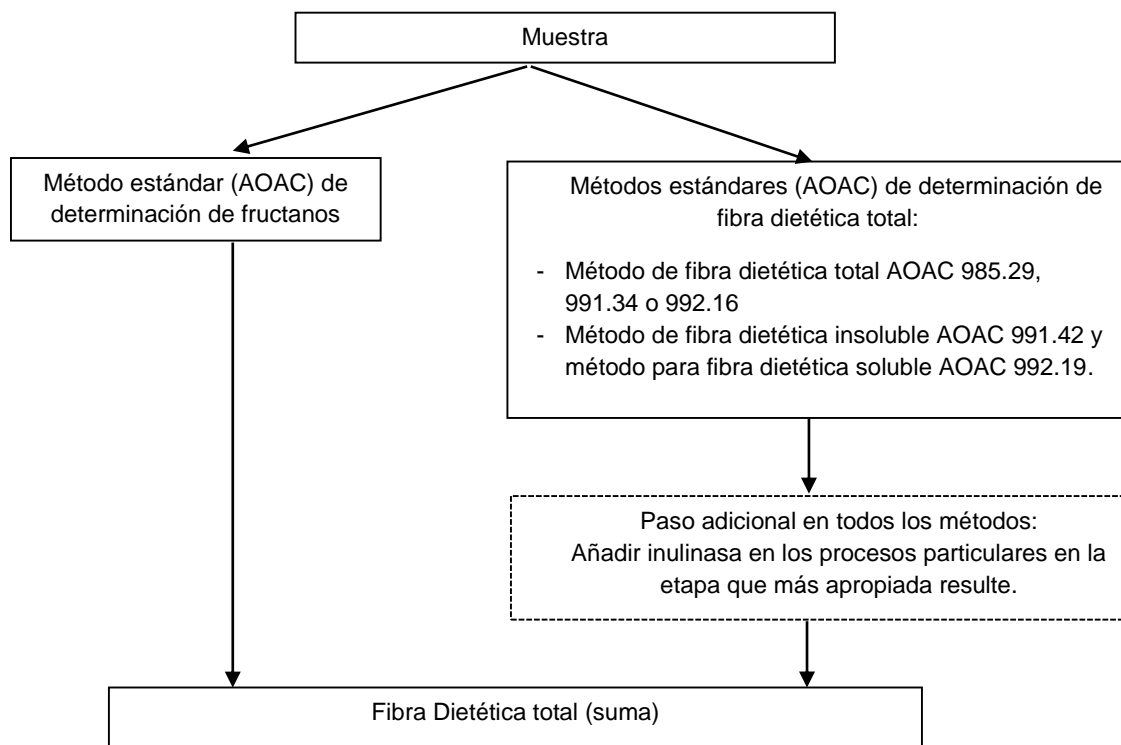


Figura 9. Cuantificación de fibra dietética total usando varios. Fuente: Madrigal y Sangronis, 2014 (22).

1.2 Diabetes

1.2.1 Epidemiología

Una de las mayores emergencias mundiales es la diabetes y cada año son más las personas que padecen esta enfermedad cuyas complicaciones se aseveran más en el siglo XXI. Actualmente, se registran 415 millones de adultos con diabetes a nivel mundial (figura 10) y 318 millones con tolerancia a la glucosa alterada cifra elevada que representa un alto riesgo de desarrollar en el futuro la enfermedad (28).

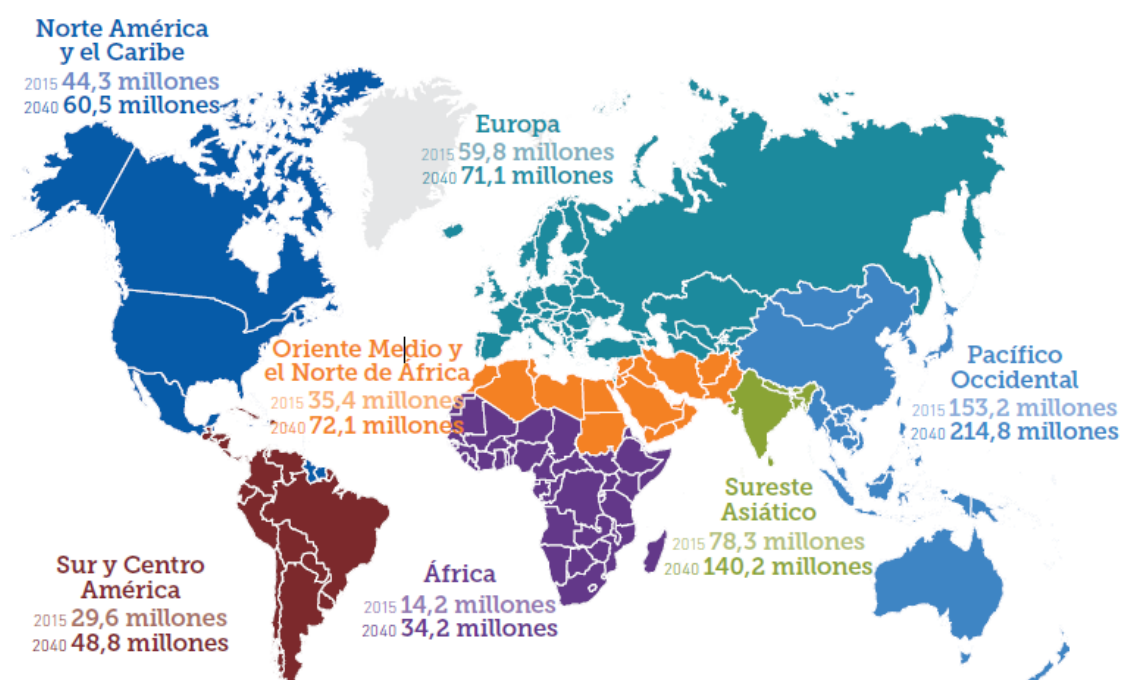


Figura 10: Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años). Fuente: Federación Internacional de Diabetes (41).

La Federación Internacional de Diabetes (FID) calcula que 193 millones de personas que padecen diabetes aún no están diagnosticadas y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, a la vez, uno de cada 15 adultos que presenta tolerancia a la glucosa alterada, uno de cada 7 nacimientos es afectado por la diabetes gestacional, estas condiciones se ven asociadas con un mayor riesgo a desarrollar posteriormente, Diabetes Mellitus tipo II (28).

1.2.2 Definición

El término diabetes describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado principalmente por la hiperglicemia crónica con alteración de los carbohidratos, grasas y proteínas resultado del déficit en la secreción de insulina. Entre los efectos a raíz de esta enfermedad se incluye una disfunción y falla multiorgánica, cuyos síntomas principales son sed recurrente, poliuria, visión borrosa y pérdida de peso (29).

La FID (28) describe a la diabetes como una condición crónica que sucede cuando el cuerpo no puede producir insulina suficiente o en su defecto no puede utilizarla, y se puede diagnosticar observando los niveles altos de glucosa en la sangre. El páncreas produce la insulina, hormona requerida para transportar la glucosa de la sangre al interior de las células donde es usado como energía. Los niveles elevados de glucosa en sangre, término

conocido como hiperglucemia, causan daño a los tejidos del cuerpo, ocasionando el desarrollo de complicaciones en la salud y poner en peligro la vida.

La American Diabetes Association (ADA) (30), en primera instancia trató de unificar los criterios de diagnóstico para detectar la diabetes mellitus (DM) en 1997 y fueron corroborados por la OMS en el año 1999. Sin embargo, los criterios que se utilizan actualmente corresponden al informe realizado en el 2010 por la ADA y además se basan en los puntos de corte de cuatro parámetros glucémicos: el nivel de glucosa plasmática en ayunas, glucemia al azar, sobrecarga de glucosa oral (SOG) con 75 g o la HbA_{1c}. Estas cuatro condiciones, en ausencia de hiperglucemia deben conformarse en los siguientes días.

1.2.3 Clasificación

La clasificación de la DM fundamentalmente se basa en la etiología y características fisiopatológicas, sin embargo se incluye también la posibilidad de describir la etapa del estado individual de cada persona, como se muestra en la figura 11 (31).

ETAPAS	Normoglucemia	Hiperglucemia			
	Regulación normal de la glucosa	Glucemia alterada de ayuno (GAA) o intolerancia a la glucosa (ITG)	Diabetes Mellitus		
TIPO			No insulino-requiriente (DM-NIR)	Insulino-requiriente para control (DM-IRC)	Insulino-requiriente para sobrevivir (DM-IRS)
DM tipo 1	←-----	-----	-----→		
DM tipo 2	←-----	-----	-----→		
Otros tipos	←-----	-----	-----→		
Diabetes gestacional	←-----	-----	-----→		

Figura 11. Clasificación de la diabetes mellitus con base a tipos y etapas. Fuente: Sociedad Peruana de Endocrinología (44).

La clasificación etiológica, comprende cuatro grupos detallados en el cuadro 2 (32):

- Diabetes tipo 1 (DM1)
- Diabetes tipo 2 (DM2)
- Otros tipos específicos de diabetes
- Diabetes gestacional

Cuadro 2.

Clasificación etiológica

Tipo	Descripción
Diabetes tipo 1	<p>Es causado por una reacción autoinmune, donde el sistema de defensa del cuerpo ataca las células-beta creadoras de insulina por el páncreas. Resultado de esto el cuerpo no produce la insulina necesaria. La enfermedad afecta a personas de cualquier edad, sin embargo, la aparición se da normalmente en niños y jóvenes adultos.</p> <p>El tratamiento en esta condición es a base de insulina requerida todos los días para controlar los niveles de glucosa en sangre, ya que sin esta la persona moriría.</p> <p>Los principales síntomas evidentes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sed y sequedad en la boca. - Micción frecuente. - Cansancio y falta de energía. - Apetito incrementado. - Pérdida de peso. - Visión borrosa.
Diabetes tipo 2	<p>Es el tipo más común de diabetes, la mayoría de casos es reportada en adultos, pero se ha avizorado en niños y adolescentes. Bajo esta condición el cuerpo es capaz de producir insulina más se vuelve resistente a ella, siendo su función ineficaz y con el tiempo los niveles de insulina son insuficientes, conllevando a un incremento en los niveles de glucosa en sangre.</p> <p>Los principales síntomas de la diabetes tipo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Micción frecuente - Sed excesiva - Pérdida de peso - Visión borrosa <p>Aunque aún las causas exactas del desarrollo son desconocidas, existen diversos factores de riesgo a</p>

	<p>consideración, dentro de los cuales podemos citar el sobrepeso, la inactividad física y nutrición pobre.</p> <p>El tratamiento en este padecimiento no requiere dosis de insulina para sobrevivir. La adopción de una dieta sana e incrementar la actividad física además de mantener un peso normal ayudaría a controlar la enfermedad. Sin embargo, si los niveles de glucosa continúan elevados, será necesario tratamiento farmacológico.</p>
Otros tipos	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes monogénica: resultado de una mutación genética. Ejemplo de ello son la diabetes de aparición en la madurez de jóvenes y la diabetes mellitus neonatal. - Diabetes secundaria: surge como la complicación de otras enfermedades, como trastornos hormonales, por ejemplo el síndrome de Cushing o acromegalia, o enfermedades del páncreas.
Diabetes gestacional	<p>Los niveles de glucosa elevada catalogada como hiperglicemia, detectada por primera vez en cualquier momento durante el embarazo es clasificado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus gestacional: sucede cuando los niveles de glucosa están ligeramente elevados. <p>Los síntomas evidentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus en el embarazo

Fuente: Sociedad Peruana de Endocrinología (44).

1.2.4 Tolerancia a la glucosa alterada

Las personas cuyos niveles de glucosa no son elevados como para ser diagnosticados como diabetes, son clasificados como Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) o Glucosa en Ayuno Alterada (GAA), condición que se le denomina como “prediabetes” (28).

Se estima que entre un 5 y 10% de personas prediabéticas desarrollará DM2 cada año, y un 70% DM2. La prediabetes se asocia también con un mayor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, existe la posibilidad de pasar de un estado prediabético a la normalidad, estadísticamente se ha demostrado que por un periodo de 3

a 5 años, las personas bajo esta condición progresarán a DM2, en tanto el 25% de ellos recobrará su estado de salud normal y el 50% permanecerá en estado prediabético (33).

Cuadro 3.

Criterios de diagnóstico de diabetes y prediabetes

Diabetes mellitus tipo 2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA_{1c} ≥ 6.5 % ▪ Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl ▪ Glucemia a las 2 horas del TTOG ≥ 200 mg/dl <p>2 determinaciones en días distintos con cualquiera de los criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucemia en plasma venoso al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas típicos.
Prediabetes
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA_{1c}: 6 – 6.4 % * ▪ Glucemia basal ayunas: 110 – 125 mg/dl** ▪ Glucemia a las 2 horas del TTOG: 140 – 199 mg/dl <p>HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.</p> <p>* La American Diabetes Association (ADA) recomienda un valor del 5.7% para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el National Institute for health on Care Excellence.</p> <p>** ADA recomienda un valor de 100 mg/dl como límite superior de la normalidad.</p>

Fuente: Guía Actualización en diabetes mellitus tipo 2, 2016 (30).

Cuadro 4.

Estrategias de cribado de prediabetes y diabetes

Cribado oportunista actual dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cribado de prediabetes y DM2 cada 4 años, mediante GB, a partir de los 45 años ▪ Cribado de DM2 anual mediante GB en personas de riesgo, definidas por antecedentes familiares de primer grado ▪ Hipertensión, hiperlipemia, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, tratamientos con fármacos

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperglucemiantes (antipsicóticos, corticoides, etc.), diabetes gestacional o patología obstétrica previas, GBA o ITG ▪ Hiperandrogenismo funcional ovárico o etnias de riesgo ▪ Si existe GB 110-125 mg/dl, realizar una HbA1c (o TTOG) ▪ Si existe diabetes: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico
<p>Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, y entre los 25-39 años si existen factores de riesgo de DM2, y realizando la GB en segundo término.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 15 puntos: repetir FINDRISC a los 4 años ▪ ≥ 15 puntos: realizar GB: <ul style="list-style-type: none"> a) Si no hay DM2 ni prediabetes: FINDRISC cada año y si es ≥ 15 realizar GB b) Si hay prediabetes: HbA1c (o TTOG) y control anual con GB y HbA1c c) Si existe diabetes: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico <p>GB: glucemia basal (mg/dl); GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia oral a la Glucosa; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa (34).</p>

Fuente: Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes, 2017 (34).

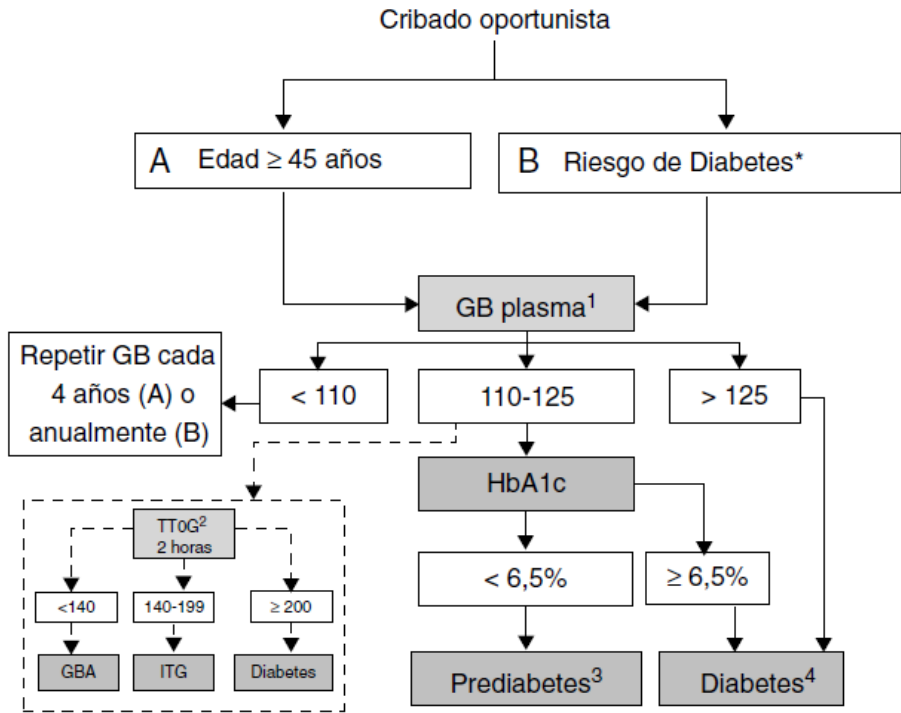


Figura 12. Algoritmo de detección de prediabetes. Fuente: Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes, 2014 (35).

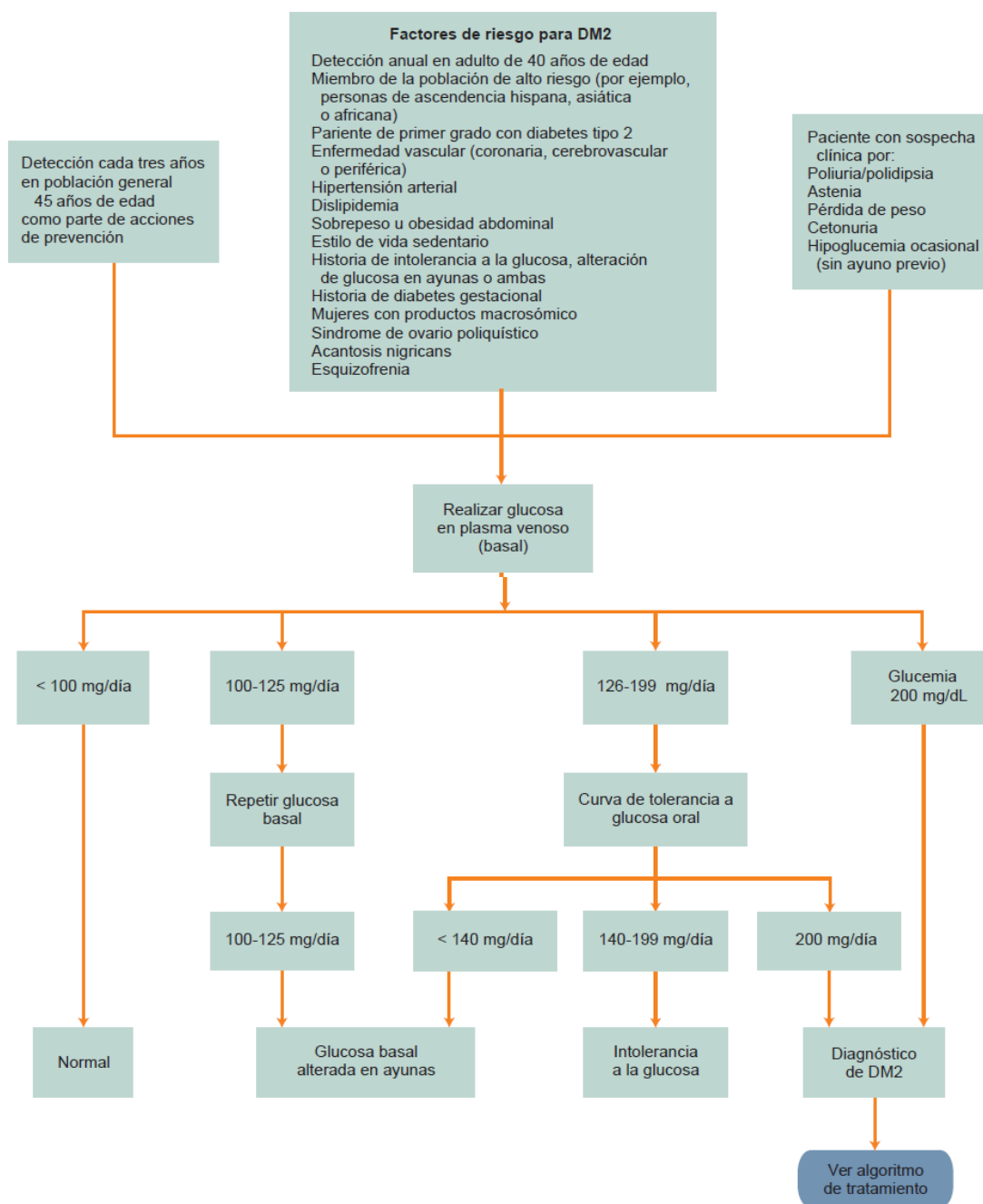


Figura 13: Detección y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Fuente: Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, 2013 (36).

1.2.5 Etiopatogenia

La etiopatogenia es multifactorial, cuyos factores intervinientes son genéticos y ambientales (figura 14). Fisiopatológicamente presenta tres alteraciones:

- Resistencia a la insulina (RI), a nivel periférico
- Secreción alterada de la insulina
- Producción aumentada de glucosa endógena (por el hígado)

La alteración en la adaptación de las células β , en pacientes predispuestos genéticamente, precipitará su condición a contraer la enfermedad (37).

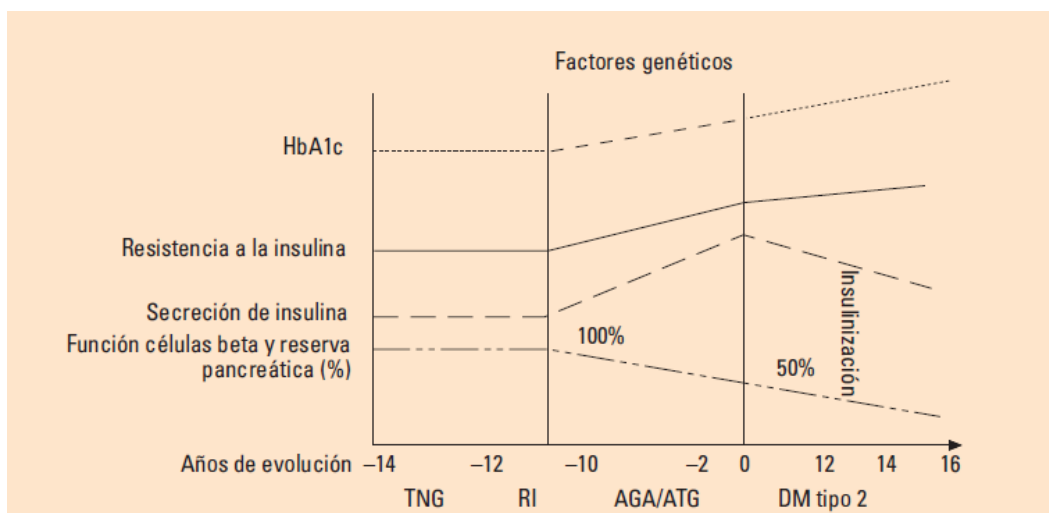


Figura 14. Mecanismos patogénicos de la diabetes tipo 2 (37).

1.2.5.1 Factores genéticos

Se está rastreando en amplitud el genoma para buscar mutaciones o polimorfismos que tengan relación con la DM2, la identificación de los genes asociados al desarrollo de la diabetes mellitus es difícil, no son solo un gen los que están relacionados a esta patología o a la resistencia a la insulina; son muchos genes los que pueden estar involucrados, tales como la glucoquinasa (38), GLUT-1, GLUT-4, hexoquinasa II, fosfofrutoquinasa, glucógeno-sintetasa y calapaína 10 del receptor de insulina (37).

1.2.5.2 Factores ambientales:

Son varios los factores ambientales que influyen:

- **Obesidad:** el riesgo a padecer DM2 aumenta en relación al grado de obesidad y la distribución de la grasa (grasa abdominal) esto debido a la relación existente con la resistencia a la insulina. Se ven involucrados factores como los AGL, leptina, la adiponectina, la resistencia, etc.
- **Edad:** la prevalencia se incrementa con la edad, logrando entre el 10 al 15 % en personas mayores de 65 años y el 20% en mayores de 80%.
- **Cambios alimentarios:** el consumo exacerbado de calorías y el consumo de colesterol, así como grasas saturadas y alimentos con un elevado índice glicémico, provocarán un incremento en la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus 2.

- Actividad física: la inactividad física favorecerá el desarrollo de la obesidad la cual está ligada al progreso de la DM2, caso contrario con la práctica de actividad física, que mediante la regulación del transporte de la glucosa en el músculo a causa del incremento de las concentraciones de GLUT-4 (37).

1.2.6 Tratamiento

Para el manejo de la hiperglucemia de la DM2, se publicó en el año 2010 un documento que establece dos objetivos para el control glucémico (39). Posteriormente, la American Diabetes Association (ADA) y al European Association for the Study of Diabetes (EASD), los objetivos trazados para el control glucémico no solo se centran en la edad, el tiempo de evolución de la DM, la presencia o ausencia de complicaciones o la frecuencia de hiperglucemias; además de estas consideraciones de tener en cuenta los deseos y la capacidad de decisión de cada paciente de acuerdo a su estado cognitivo, como se observa en la figura 19 (40).

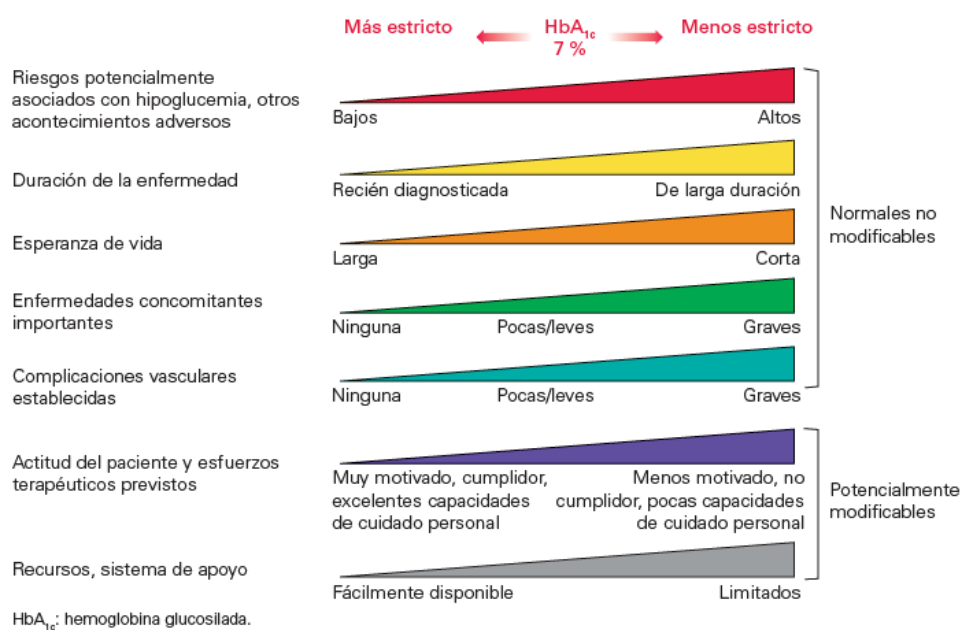


Figura 15. Objetivos de manejo de la hiperglucemia. Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (2015). Fuente: Guía Actualización en diabetes mellitus tipo 2, 2016 (33).

Según las recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), para el tratamiento en casos de hiperglicemia no controlada por un periodo de 3 a 6 meses se debe adicionar un segundo fármaco para el tratamiento. Los fármacos que son usados pueden ser medicados solos o combinados con otros de acción farmacológica diferente (tabla 3) (41).

Tabla 3.

Fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Clase	Fármacos	Dosis media diaria	Dosis máxima diaria
Biguanida	Metformina	500 a 850 mg(2)	2.550 mg
	Clorpropamida	250 mg(1)	500 mg
	Glibenclamida	5 mg(2))	20 mg
	Glipizida	5 mg(2)	20 mg
Sunilureas	Glimepirida	4 mg(1)	8 mg
	Gliclazida	80 mg(2)	320 mg
	Gliclazida MR	60 mg(1)	120 mg
	Nateglinida	60 mg(3)	360 mg
Meglitinidas	Repaglinida	2 mg(3)	12 mg
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona	4 mg(1)	8 mg
	Pioglitazona	30 mg(1)	45 mg
Inhib. De alfa-glucosidasas	Acarbosa	50 mg(3)	300 mg
	Miglitol	25 mg(3)	100 mg
Inhibidores de DPP IV ó Gliptinas	Sitagliptina	100 mg(1)	100 mg
	Vildagliptina	50 mg(2)	100 mg
	Saxagliptina	5 mg(1)	5 mg
Agonista de GLP-1	Exenatide	10 mcgr(2)	20 mcgr
Análogo de GLP-1	Liraglutide	1.2 mgr(1)	1.8 mgr

1) Una vez al día, (2) dos veces al día, (3) tres veces al día

Fuente: Manual de automonitoreo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (41).

1.2.7 Complicaciones de la diabetes

A causa de la enfermedad existe un mayor riesgo de desarrollar numerosas complicaciones de salud, los niveles elevados de glucosa en la sangre conllevan a enfermedades que afectan el corazón y los vasos sanguíneos, los ojos, riñones y los nervios. Así como son más propensos a desarrollar infecciones. En la mayoría de países, la diabetes es causante principal de enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, pérdida de la visión y amputación de las extremidades inferiores (28).

1.2.8 Diabetes y estrés oxidativo

Existe daño oxidativo cuando el crecimiento de la concentración de moléculas oxidantes o cuando la línea de defensa antioxidante se ve reducida. La diabetes facilita la formación de elementos oxidativos en su génesis, evolución o complicaciones, debido a que pueden producir estados oxidantes o caso contrario imposibilitar la recuperación de los mecanismos antioxidantes (42).

Se define al estrés oxidativo (EO) como un desequilibrio bioquímico ocasionado por la producción excesiva de especies reactivas (ER) y radicales libres (RL), los que provocan el daño oxidativo y no puede ser aminorado por los sistemas antioxidantes. El daño celular producto de las ER y RL, suceden en los enlaces de proteínas, fosfolípidos polinsaturados de las membranas celulares, carbohidratos y ácidos nucleicos, los cuales provocan variabilidad en los cambios fisiológicos y bioquímicos de la célula (43).

1.2.8.1 Tipos de especies reactivas de oxígeno

La primera formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) a partir de O_2 es el radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el cual puede ser tóxico debido a su naturaleza de RL. Su medio de acción se realiza en condiciones hidrofóbicas como membranas celulares; además, tiene la capacidad de formar otros EROs más potentes, por lo que se le considera un agente muy tóxico. La reducción de $O_2^{\cdot-}$ genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2) clasificado como un EROs, mas no es un RL. Con estos productos tanto $O_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 , se puede generar otro potente agente reactivo radical hidroxilo (OH^{\cdot}), formado por la reacción de Haber Weiss. La inexistencia de sistemas enzimáticos que favorezcan su eliminación en cantidad en exceso, convierten la situación aún más peligrosa (44).

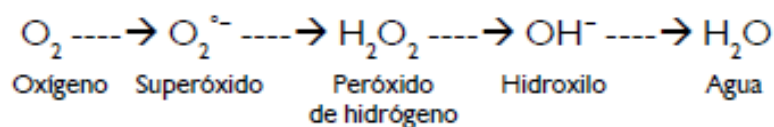


Figura 16. Reacción del Oxígeno. Fuente: Estrés Oxidativo y diabetes mellitus (44).

1.2.8.2 Hiperglucemia e inducción del estrés oxidativo

Como consecuencia del estrés oxidativo se desarrolla una serie de complicaciones en personas con DM (figura 17), esta actividad oxidante esta mecánicamente relacionada a variadas etiologías con respecto a la resistencia de la insulina y consecuentemente el desarrollo de DM2. Las fuentes de estrés oxidativo en DM son a partir de vías enzimáticas, no enzimáticas y mitocondrial. El incremento del estrés oxidativo es ocasionado por diversos factores; sin embargo, el más dominante es a causa de la autoxidación de la glucosa cuyo producto es la formación de RL (45).

Los componentes más susceptibles al daño por los RL son los lípidos, en especial los poli-insaturados, debido a que su oxidación ocurre con mayor facilidad. Este proceso de oxidación es llamado peroxidación lipídica y los productos a raíz de esto se denominan lipoperóxidos (LPO). En tal motivo, la composición de las membranas es abundantes en ácidos grasos poli-insaturados, por lo que este proceso de oxidación daña directamente la estructura de la membrana celular además de otros compuestos celulares a causa de la producción de aldehídos reactivos (figura 18) (43).

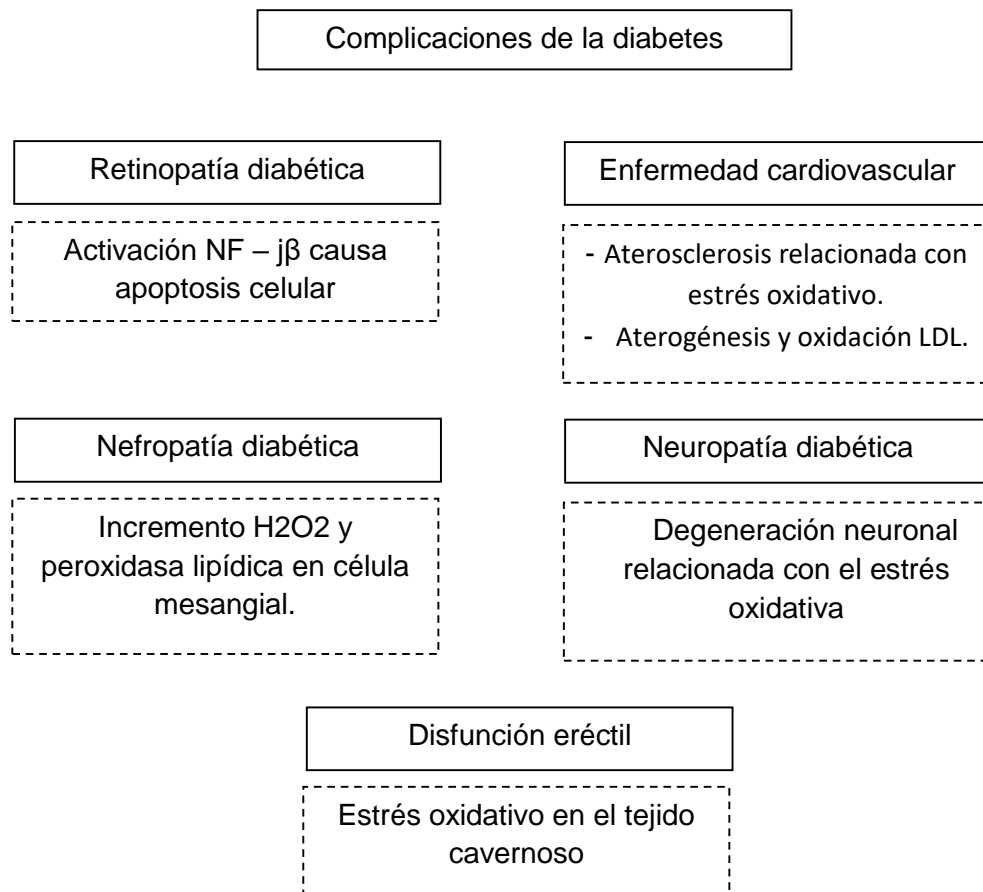


Figura 17. Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo. Fuente: Estrés Oxidativo y diabetes mellitus (44).

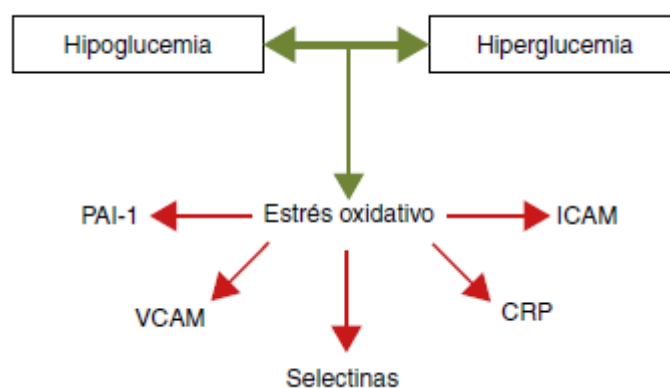


Figura 18. Efecto generador de estrés oxidativo e inflamación de la hipo e hiperglicemia. Fuente: Estrés Oxidativo y diabetes mellitus (44).

1.2.8.3 Metabolismo de la glucosa y formación de EROs

La formación de EROs es propio del metabolismo aeróbico, medio por el que se obtiene energía, siendo la oxidación de la glucosa la molécula principal que provee energía, además de ser la más abundante en la célula y en el organismo.

El aumento en la concentración de la glucosa en la célula ejerce presión para producir mayor cantidad de EROs. La mitocondria es uno de mecanismos involucrados en su producción, este incremento de glucosa en el citoplasma produce mayor cantidad de equivalentes reductores, los que ingresan a la mitocondria a través de la carga de electrones. Este proceso genera un incremento en la producción de piruvato obtenido a partir de la glucólisis el cual ingresará a la mitocondria mediante un transportador correspondiente. El piruvato se descarboxila dentro de la mitocondria, produciendo más equivalentes reductores facilitando así la obtención de acetil-CoA en mayores cantidades, el cual alimentará al ciclo de los ácidos tricarboxílicos en el ciclo de Krebs, donde se originará más equivalentes reductores ($\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2), los que alimentarán la cadena transportadora de electrones, y ocasionará un aumento en la reducción de oxígeno para formar agua, a la vez la reducción parcial de oxígeno que propagará la formación de $\text{O}_2^{\circ-}$ con subsecuente daño oxidativo. Por lo que, el estrés metabólico, energético, el infeccioso, el respiratorio e incluso el incremento en la ingesta de nutrientes producirán un aumento en la demanda del metabolismo, intensificando la actividad de la cadena transportadora de electrones y la producción de especies reactivas de oxígeno. Por otro lado, la glucosa es capaz de autooxidarse en condiciones de mayor concentración dentro de la célula, generando como primer paso, la formación de enediol, este proceso oxidativo se produce en el radical α -hidroxialdehído de la glucosa. En presencia de metales de transición tal caso del Fe^{3+} , el enediol reacciona con el oxígeno y una proteína cuyo producto es denominado 1,4-dideoxiglucosona-proteína. Este producto oxidado resulta como una proteína glicada la cual podrá generar una serie de oxidación en cadena con productos de glicación avanzada (AGE), como consecuencia de la formación de estos productos se originan acetaldehídos por oxidación los que seguirán generando más productos oxidados que causarán más daño a las proteínas conllevando a un daño estructural y funcional mayor, como lo muestra la figura 19 (42).

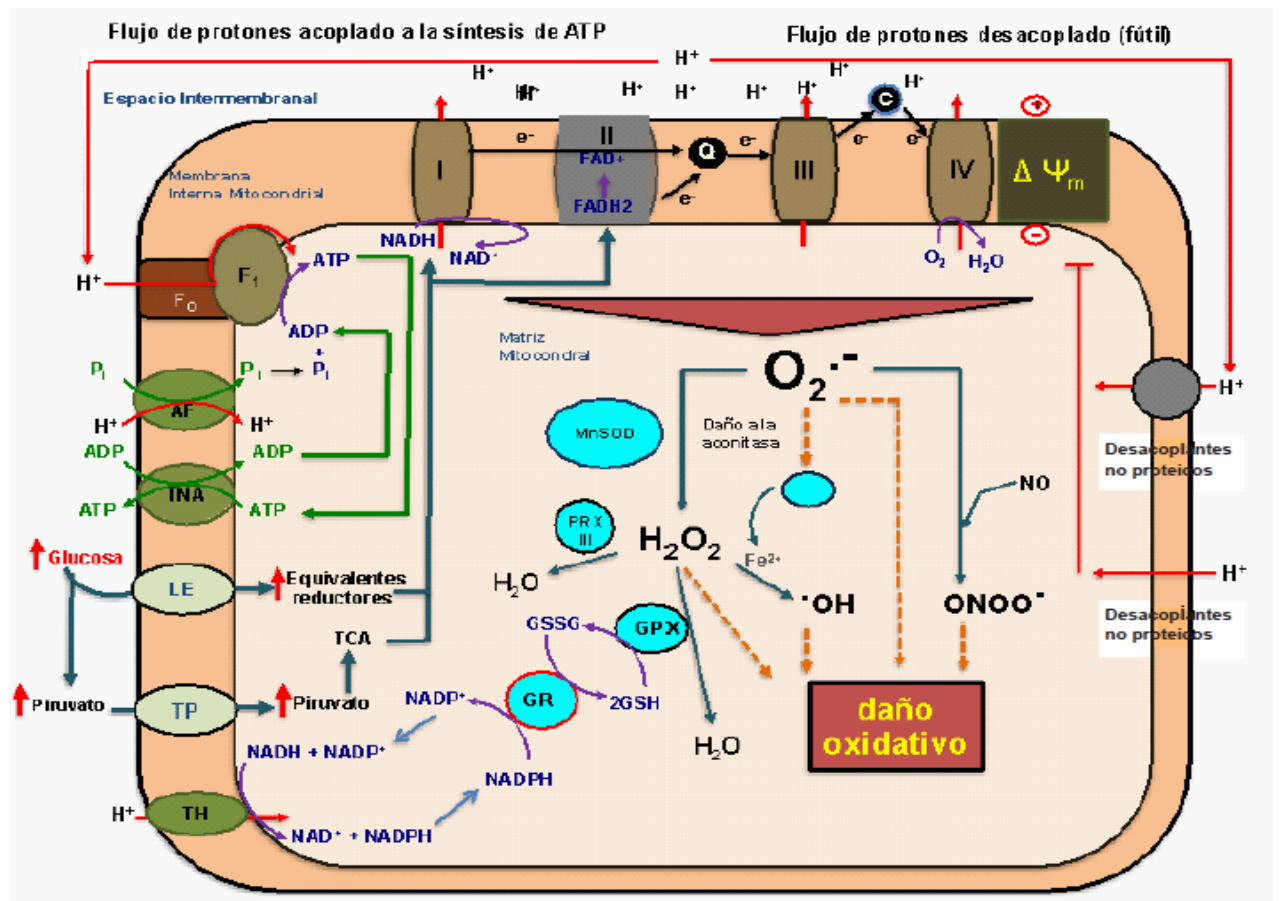


Figura 19. Modelo propuesto para explicar la participación de la mitocondria en la inducción de daño oxidativo debido a hiperglucemia. Fuente: Estrés Oxidativo y diabetes mellitus (42).

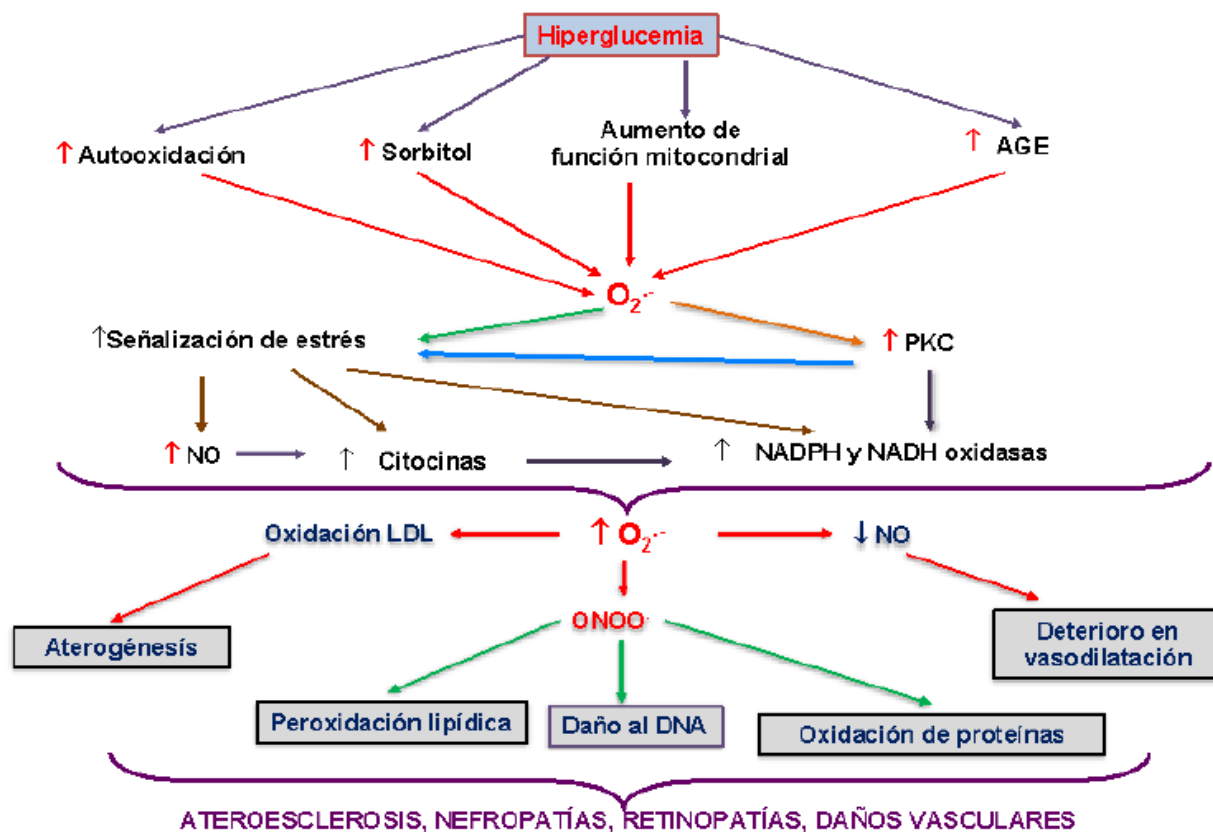


Figura 21. Modelo que propone la secuencia que relaciona la generación de especies reactivas en la diabetes con los daños vasculares, renales y neurológicos. Fuente: Estrés Oxidativo y diabetes mellitus (42).

El incremento de glucosa (hiperglicemia) conduce al incremento de las vías de auto-oxidación tales como el sorbitol, AGE y la cadena respiratoria. Todos estos procesos producen la formación de radical $O_2^{\bullet-}$, el que estimula la actividad de PKC, así como las vías de señalización de estrés; además estimula una mayor síntesis de óxido nítrico (NO^{\bullet}), incrementando la actividad de NADPH y NADH oxidasas. El aumento de estas enzimas generará la formación adicional de $O_2^{\bullet-}$ ocasionando el incremento del radical peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$), producto que ocasiona daño tanto a proteínas, lípidos y ADN (figura 21) (42).

1.2.9 Métodos de determinación de glucosa

Para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus, así como otras enfermedades relacionadas a alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, es necesario la determinación de la glucosa sanguínea (46).

1.2.9.1 Método de la glucosa oxidasa

En este método la glucosa oxidasa, forma un determinado color durante el proceso el cual es directamente proporcional a la cantidad de glucosa sanguínea, la que puede medirse con el espectrofotómetro (47).

Reactivos:

- Hidróxido de sodio 0.05 M.
- Sulfato de zinc al 10%.
- Solución de fosfato monosódico p. a. 0.5 M.
- Reactivo enzima-color, que una vez preparado se debe conservar en el refrigerador.
- Solución estándar de glucosa de 200 mg por 100 ml de solución saturada de ácido benzoico.

Metodología:

- Preparar tres tubos de ensayo y etiquetarlos de la siguiente forma:
 - a. Tubo de la muestra: M
 - b. Tubo blanco: B
 - c. Tubo estándar: S
- Posteriormente en el tubo M colocar 0.1 ml de sangre total, suero, plasma o líquido cefalorraquídeo (LCR), agregar 1 ml de hidróxido de sodio 0.05 M y 0.1 ml de sulfato de zinc al 10 %.
- Mezclar y centrifugar.
- Del sobrenadante tomar 0.2 ml y agregar 4 ml del reactivo enzima color.
- A continuación, en el tubo S colocar 0.1 ml de la solución estándar de glucosa y tratar igual que la muestra del paciente (repetir paso 1,2 y 3).
- Luego en el tubo B colocar 0.2 ml de agua destilada, agregar 4 ml de reactivo de enzima color.
- Incubar los tubos a 37°C en baño maría durante 10 min.
- Finalmente, leer con el espectrofotómetro la absorbancia entre 430 – 500 nm, poniendo a cero con el tubo B.

Cálculo de la glucosa:

$$\text{Glucosa (mg/100ml)} = \frac{\text{Absorbancia de la muestra} \times 200}{\text{Absorbancia del estándar}}$$

2. Antecedentes de la investigación

Algunos estudios realizados muestran que la inulina aporta beneficios inherentes a su condición de fibra dietética como reducción de los niveles de colesterol en sangre, metabolismo de la glucosa, regulación del tránsito intestinal e incremento en la absorción de calcio (48).

Madrigal y Sangronins (24), a través de la extracción por difusión en agua caliente usaron la inulina como ingrediente para la formulación de variados productos lácteos, panificación entre otros. Debido a que la inulina posee propiedades similares a las del almidón, mejoró la aceptabilidad de yogures elaborados con leche descremada, proporcionándole mayor cremosidad, retiene el agua y estabiliza geles, esto brindara una mejor textura y firmeza.

Muñoz et al. (49) evaluaron las propiedades industriales de la inulina. Elaboraron un tipo de pan dulce con 7 formulaciones diferentes niveles de inulina al 3, 4 y 5%, sin modificar las características de la masa antes de su horneado y calidad sensorial del producto terminado, logrando realizar productos a base de chocolate, barras energéticas y cereales extruidos, sin evidenciar cambios en el sabor, color o textura.

Así mismo, De Luis et al. (50) realizaron un ensayo clínico aleatorizado al elaborar galletas enriquecidas con inulina. Este reduce el riesgo cardiovascular en pacientes obesos, determinando que la ingesta de 3 gramos de inulina, reduce los niveles de colesterol LDL en pacientes obesos.

Así mismo, Balcazar (10), en un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo en 12 voluntarios de sexo masculino, jóvenes (edad entre 19 y 32 años), verificó que ingestas de 6 a 12 gr de inulina durante dos a tres meses demostró reducciones significantes en el colesterol sérico de 20 a 50 mg/dl.

Otro estudio sobre la fermentación de almidón de arroz resistente en ratas no obesas, mostró que la alimentación a base de inulina en arroz, maíz y papas por varias semanas produce la lipogénesis en hígado, pero no en el tejido adiposo (51).

En contraste, Daubioul (27), al tratar ratas obesas Zucker con una dieta a base de oligofructosas, encontró disminución de la esteatosis hepática, sin efecto sobre la trigliceridemia posprandial; este efecto probablemente se debe a la baja disponibilidad de los ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo, secundaria a la disminución de la masa grasa y del peso corporal.

Un ensayo aleatorizado doble ciego realizado por Bahmani et al. (12), evaluaron a 28 pacientes diabéticos durante un periodo de 8 semanas, recibiendo un pan que contenía *Lactobacillus sporogenes* resistente al calor e inulina (0.07 g), tres veces al día. Después del tratamiento se observó un aumento significativo del NO plasmático y reducción significativa de los niveles de MDA. Sin embargo, no se encontró ningún efecto significativo en la capacidad antioxidante total del plasma (TAC), glutatión plasmático (GHS), catalasa, enzimas hepáticas séricas, calcio, hierro y magnesio.

En otro ensayo controlado triple ciego, participaron 70 mujeres diabéticas, por dos meses. Se administró 10 g de inulina enriquecida con oligofructosa, demostrando disminución significativa en los niveles de glucosa en ayunas de 9.5% así como la hemoglobina glicosilada, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral en comparación con el grupo que recibió maltodextrina, favoreciendo la modulación de marcadores inflamatorios (52).

Así también, un estudio aleatorizado realizado a 46 pacientes diabéticos divididos en dos grupos, recibiendo una dosis diaria de 10 g de inulina el primer grupo, mientras el grupo control un placebo por un periodo de dos meses. Al cabo de la investigación se observó reducción significativa en las concentraciones de glucosa sérica en ayunas en el grupo tratado con inulina. Además, los niveles de calcio sérico aumentaron significativamente mas no en el grupo placebo (14).

Del mismo modo, Prosky Hoebregs (53) evaluaron el efecto de la suplementación de inulina (10 g) por un periodo de dos meses. El principal hallazgo de esa investigación después de los dos meses de tratamiento fue la mejora significativa en la homeostasis de la glucosa, enzimas hepáticas y calcio sérico en personas DM2 (14). La DM2 es reconocida como una enfermedad inflamatoria crónica, donde existe evidencia que sugiere una deficiencia en la absorción de calcio como parte de la enfermedad (54). El mecanismo subyacente de la inulina en la absorción del calcio, se debe a la hipertrofia de la mucosa intestinal, incrementándose de este modo el área de superficie para la difusión o incrementando el transporte transcelular mediante la producción de AGCC. Estos ácidos grasos disminuyen el pH, permitiendo el intercambio adicional de iones de protones e iones de calcio.

Asimismo, Kumor et al. (56) informaron que el 31% de los ensayos clínicos mostraron una disminución en la glucosa sérica después de la administración de suplementos con fructanos. Por otro lado, en ratas wistar macho, alimentadas con dieta añadida al 5% de inulina, por un periodo de 8 semanas, se observó mejora en la morfología intestinal,

disminución en la inflamación ileal, densidad aumentada de las criptas, mejora del perfil de la glucosa en sangre y disminución de las concentraciones de glucosa en ayunas en comparación con ratas de una dieta normal (57).

Capítulo III

Materiales y métodos

1. Lugar de ejecución

La investigación se realizó en el bioterio de la EP de Medicina Humana de la Universidad Peruana Unión, localizada en la carretera central km 19 en el distrito de Lurigancho Chosica, por un periodo de 8 semanas.

2. Muestra experimental

Inicialmente se contó con 50 ratas machos de la raza Sprague–Dawley de 5 semanas de edad; sin embargo, se utilizaron 42 ratas debido a que no desarrollaron diabetes o murieron durante el tratamiento.

2.1 Criterios de inclusión

- Ratas machos de la cepa Sprague Dawley
- Peso entre 130 g a 150 g
- Ratas de 5 semanas de edad
- Ratas con diabetes tipo II (glucosa > 200 mg/dl)

2.2 Criterios de exclusión

- Ratas con niveles de glucosa menores de 200 mg/dl
- Ratas con edad > a 5 semanas

3. Tipo de estudio

El enfoque de la investigación es de naturaleza cuantitativa porque los datos se analizaron estadísticamente, de diseño experimental puro, porque las variables se manipularon independientemente (dosis de inulina). Se contó con grupos control (control negativo-ratas sin diabetes tipo II y control positivo- ratas con diabetes tipo II). Además, los grupos fueron asignados aleatoriamente.

Finalmente, es de tipo explicativo-causal, porque los resultados responderán el efecto o fenómeno de la inulina sobre los niveles de glucosa y estrés oxidativo, en un modelo de Diabetes Mellitus tipo II (58).

4. Formulación de la hipótesis

4.1 Hipótesis general

H₁ = El consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) disminuye los niveles de glucosa y malonaldehído (MDA) en suero de ratas inducidas a diabetes mellitus tipo II con estreptozotocina.

4.2 Hipótesis específicas

H₁ = El consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) con una dosis de 500 mg/kg disminuye los niveles de glucosa en suero y malonaldehído (MDA) de ratas inducidas a diabetes mellitus tipo II.

H₂ = El consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) con una dosis de 860 mg/kg disminuye los niveles de glucosa en suero y malonaldehído (MDA) de ratas inducidas a diabetes mellitus tipo II.

H₃ = El consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) con una dosis de 1100 mg/kg disminuye los niveles de glucosa en suero y malonaldehído (MDA) de ratas inducidas a diabetes mellitus tipo II.

H₄ = El consumo de inulina de achicoria (*Cichorium intybus*) regula el control de peso en ratas inducidas a diabetes mellitus tipo II.

5. Identificación de variables

5.1 Variable independiente

Consumo de inulina

5.2 Variable dependiente

Nivel de glicemia

Nivel de MDA

6. Diseño experimental

6.1 Adquisición de ratas

Las ratas machos (Sprague–Dawley) de 5 semanas de edad fueron adquiridas del bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Posteriormente se trasladaron al Bioterio de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión. Las ratas se

mantuvieron en una jaula de poli-carbonato en una habitación controlada por temperatura (T) y humedad con ciclo de luz – oscuridad de 12 horas, fueron aclimatadas por un periodo de una semana, según lo recomendado por la guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio (59). Estas ratas tanto diabéticas como no diabéticas se distribuyeron de la siguiente manera:

1. Grupo control negativo (CND), ratas sin diabetes Mellitus tipo II.
2. Grupo control positivo (CD), ratas con diabetes mellitus tipo II
3. Grupo experimental 1 (CDI1), ratas con diabetes mellitus tipo II+ 500 mg/kg de inulina.
4. Grupo experimental 2 (CDI2), ratas con diabetes mellitus tipo II + 860 mg/kg de inulina (60).
5. Grupo experimental 3 (CDI3), ratas con diabetes mellitus tipo II+ 1100 mg/kg de inulina.

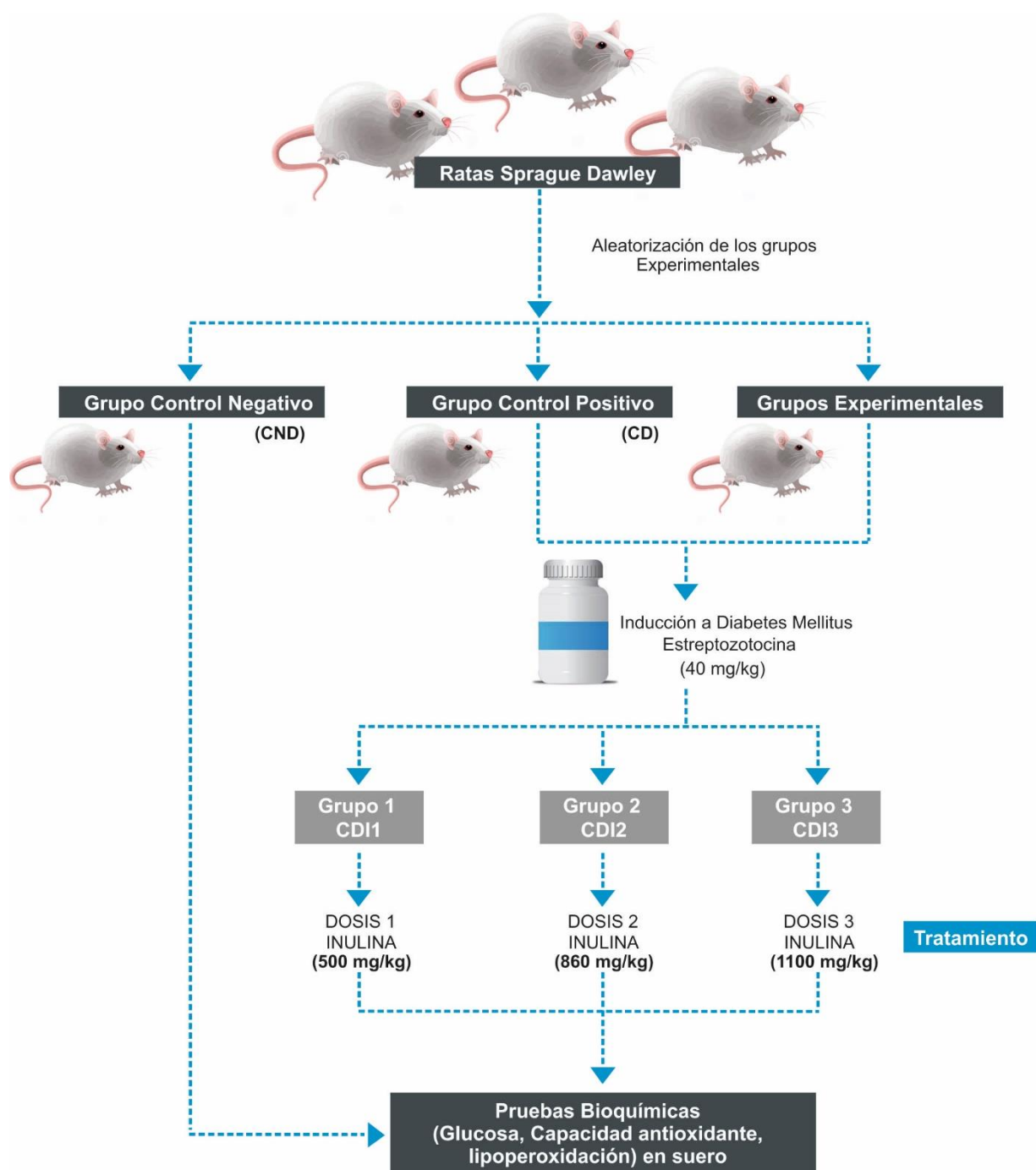


Figura 22. Metodología de tratamiento. Fuente: Elaboración propia

6.2 Fase de inducción a diabetes mellitus tipo II

En las ratas de 6 semanas de edad se les dio una solución de fructosa (10%) ad libitum durante dos semanas. Posteriormente se les administró estreptozotocina (STZ) por vía intraperitoneal a una dosis de 40 mg/kg (61) , registrándose también la fecha y la hora en que se realizó el procedimiento (Anexo 2). Finalmente, se determinó los niveles de glucosa para clasificar a las ratas que adquirieron diabetes mellitus tipo II (> 200 mg/dl) (anexo 3).

Aquellos animales que a la semana no desarrollaron hiperglicemia, fueron descartados del estudio.

El fármaco STZ fue disuelto en 10 mM de buffer citrato, a pH 4,5, y aplicado inmediatamente.

6.3 Fase de tratamiento

Se utilizó inulina (Orafti) elaborada por Deltagen del Perú, empresa dedicada a la comercialización de aditivos e ingredientes, así como a la fabricación de mezclas alimenticias de alta calidad (62)(63).

Según lo reportado por Levano (60), informa que una dosis de 860 mg/kg de peso de inulina muestra un efecto hipolipémico en ratas que fueron inducidas a diabetes Mellitus tipo II. Por lo tanto, a partir de esta dosis de referencia se establecieron los demás tratamientos (500 mg/kg y 1 100 mg/kg de peso), para determinar el efecto de la inulina Orafti sobre los niveles de glucosa y estrés oxidativo.

Los tratamientos se realizaron por un periodo de 4 semanas, desde las 8:00 am hasta las 10:00 am, por vía orogástrica. Durante el tratamiento se usó una ficha control donde se registró la dosis de inulina administrada, se informó además la fecha y la hora del registro, así como las incidencias y observaciones del procedimiento (Anexo 4).

Durante todo el proceso del estudio experimental se registraron los cambios de peso, la ingesta de agua y la ingesta de comida (Anexo 1).

6.4 Fase de sacrificio

Terminado el estudio, los grupos experimentales fueron sacrificados a través de sobredosis de pentobarbital (anestésico sedante) a una dosis de 60 mg/kg de peso (136). Posteriormente, se extrajeron la sangre por punción cardíaca y se centrifugo a 3500 rpm/min para la obtención del suero, estas se almacenaron a -20 °C para las posteriores pruebas bioquímicas.

6.5 Fase de determinación de pruebas bioquímicas

6.5.1 Determinación de glucosa

Se determinaron los niveles de glucosa en sangre mediante el uso de un glucómetro Accu-Check Active de laboratorios Roche. La muestra de sangre se obtuvo tras realizar una incisión en las patas hasta lograr obtener una gota homogénea para posteriormente colocarla sobre la tira reactiva del equipo (46).

6.5.2 Determinación de lipoperoxidación

Malonaldehído (MDA), es un indicador de la peroxidación lipídica, reacciona con el ácido tiobarbitúrico (TBA) para formar un aducto cromógeno estable que se determinó por espectrofotometría (64).

7. Procesamiento y análisis de datos

Los datos fueron ingresados a una base en Microsoft Excel y posteriormente se exportaron al programa STATA versión 12 para los análisis respectivos.

En el estudio se realizaron tres tipos de análisis: i) comparación de mediciones a lo largo del tiempo en cada grupo de experimentación, ii) comparación de mediciones finales entre los distintos grupos de experimentación y iii) comparación del cambio ocurrido entre la semana anterior al inicio del tratamiento y la medición final.

Antes de implementar las pruebas estadísticas, se verificó la presencia o ausencia de distribución normal en las variables mediante la prueba Shapiro Wilk.

Para las comparaciones de mediciones en cada grupo, se aplicó la prueba paramétrica *t* de Student para datos relacionados (dependientes) en aquellas variables donde se encontró normalidad, mientras que, para los casos donde no se encontró normalidad, se aplicó la prueba no paramétrica de Suma de Signos de Wilcoxon. Los datos fueron mostrados como media \pm desviación estándar independientemente de la prueba estadística utilizada, este último para un mayor entendimiento de los datos.

Para la comparación entre los distintos grupos de tratamiento, se aplicó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor. Esta prueba es resistente al supuesto de normalidad, por lo que fue aplicada para todos los casos. Las diferencias entre pares de grupos se verificaron con el test de Barlett.

Para todas las pruebas estadísticas se consideró un nivel de confianza del 95%, por lo tanto, el nivel de significancia (error tipo I) utilizado fue 5%. Según este último, todo valor de *p* (*p*-value) menor o igual a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

8. Consideraciones éticas

El estudio de investigación se realizó en áreas preparadas para este fin, teniendo en cuenta la temperatura, humedad, ventilación e iluminación adecuada de la instalación, además de disponer de jaulas con un espacio adecuado, buena alimentación, así como un adecuado bienestar psicológico. (65). Además, se tuvo en consideración buen trato al

animal sobre el cual se realizó la investigación, todos esto según lo recomendado por la guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio (59).

Capítulo IV

Resultados y discusión

1. Resultados

Tabla 4.

Variaciones de los niveles de glucosa (mg/dl) según grupos de tratamiento

Grupo	Niveles de glucosa (mg/dl)							
	Semanas							
	2	4	5	6	7	Final		
Control negativo	101.3± 15.6	77.0 ± 10.8*	93.7 ± 11.6**	100.5 ± 17.7	129.3 ± 23.8\$	107.5 ± 13.3**&		
Control Positivo	85.2 ± 5.6	546.7 ± 59.2*	468.2 ± 27.6**	534.3 ± 73.6	574.8 ± 49.2	598.5 ± 3.7**		
Inulina (Dosis 1)	94.0 ± 20.1	524.2 ± 67.9*	540.8 ± 84.0	567.8 ± 58.6	572.8 ± 60.8	555.0 ± 98.9		
Inulina (Dosis 2)	90.0 ± 22.6	486.3 ± 148.9*	431.6 ± 183.2	452.6 ± 216.2	465.7 ± 225.9	470.4 ± 221.6		
Inulina (Dosis 3)	98.9 ± 24.2	511.3 ± 119.7*	341.2 ± 202.0**	390.8 ± 150.7	453.2 ± 183.0\$	364.3 ± 174.5**		

*p<0.05 comparado con Semana 2

** p<0.05 comparado con Semana 4

***p<0.05 comparado con Semana 5

\$p<0.05 comparado con Semana 6

&p<0.05 comparado con Semana 7

La tabla 4 muestra la variación en el tiempo de los niveles de glucosa en los distintos grupos de tratamiento. Se compararon las variaciones dentro de cada grupo (similar a la tabla 8) donde cada medición fue comparada con la anterior. La medición final fue, además, comparada con la medición anterior al inicio del tratamiento con inulina (semana 4).

En estos datos resalta la efectividad de la inducción, pues, en todos los grupos inducidos, se tiene un aumento significativo de los niveles de glucosa respecto a la medición basal (semana 4 comparada con semana 2 en todos los grupos). En el caso del control negativo, hubo una reducción significativa en dicha semana.

Las primeras dosis de inulina (dosis 1 y dosis 2) varían la glicemia, pero no significativamente respecto a la medición de la semana anterior. La tercera dosis de inulina,

por el contrario, provoca cambios significativos en los niveles de glucosa en determinada semana, respecto a la anterior y respecto a la medición anterior al inicio del tratamiento (semana 4).

Tabla 5.

Niveles finales de glucosa (mg/dl) y cambio promedio de los niveles durante el periodo de tratamiento.

Grupo	Nivel de glucosa final (mg/dl)	Cambio en el nivel de glucosa (mg/dl)
Control Negativo	107.5 ± 13.3	30.5 ± 15.2
Control Positivo	598.5 ± 3.7 ^a	51.8 ± 58.2
Inulina (Dosis 1)	555.0 ± 99.0 ^a	30.8 ± 110.2
Inulina (Dosis 2)	470.4 ± 221.6 ^a	-15.9 ± 97.2
Inulina (Dosis 3)	364.3 ± 174.5 ^{ab}	-147.0 ± 106.2 ^{abcd}

^ap<0.05 comparado con Control Negativo

^bp<0.05 comparado con Control Positivo

^cp<0.05 comparado con Inulina (dosis 1)

^dp<0.05 comparado con Inulina (dosis 2)

Aquí se compararon los niveles de glucosa entre los distintos grupos de tratamiento. Todos los grupos de inducción a diabetes se diferenciaron significativamente del control negativo, lo que comprueba que la inducción ocasiona un aumento en la glicemia. Uno de los aspectos más importantes es que el único grupo que se diferencia del control positivo es el grupo de la tercera dosis de inulina. Si bien es cierto no llega a parecerse al control negativo, de todas maneras, muestra una importante reducción en los niveles de glucosa. Cabe resaltar, que, a pesar de no disminuir significativamente los niveles de glucosa en las dos primeras dosis, existe una reducción progresiva dando una idea de un efecto dosis respuesta.

Por otro lado, también se compararon los cambios en los niveles de glucosa. Estos cambios se determinaron restando el valor final y el valor anterior al inicio de tratamiento (de manera similar a la tabla 9). Es evidente el gran cambio existente en los animales del último grupo (tercera dosis de inulina), diferenciándose significativamente del resto de grupos. Estos datos corroboran lo mencionado en el párrafo anterior.

Tabla 6.

Cambio de malonaldehído (μmol/L) según tipo de tratamiento.

Grupo	Niveles finales de malonaldehído ($\mu\text{mol/L}$)
Control Negativo	17.1 ± 4.2
Control Positivo	27.0 ± 7.4^a
Inulina (Dosis 1)	39.1 ± 10.7^{ab}
Inulina (Dosis 2)	28.6 ± 5.7^a
Inulina (Dosis 3)	25.7 ± 4.1^{ac}

^a $p < 0.05$ comparado con Control Negativo

^b $p < 0.05$ comparado con Control Positivo

^c $p < 0.05$ comparado con Inulina (dosis 1)

En la tabla 6 se compararon los niveles finales de malonaldehído entre los distintos grupos de tratamiento. Esta tabla indica que los distintos grupos a los que se le indujo la diabetes tuvieron un aumento significativo de malonaldehído comparado con el grupo control ($p < 0.05$). De esta forma, se confirma que la inducción a diabetes tiene un efecto directo sobre la peroxidación lipídica.

La inulina, en sus tres dosis, no logra revertir oxidación de lípidos (MDA) provocado por la inducción diabetes. La tercera dosis parece reducir levemente los niveles, sin embargo, al igual que el resto de dosis, se diferencia significativamente con el grupo control negativo y no con el control positivo.

Tabla 7.

Variación en el tiempo del peso corporal (g) según grupos de tratamiento.

Grupo	Peso corporal (g)						
	Semanas						
	1	2	4	5	6	7	Final
Control negativo	143.8 ± 12.07	221.2 ± 9.6 [#]	239.7 ± 10.4 [*]	247.9 ± 11.7 ^{**}	258.3 ± 20.5 ^{***}	268.2 ± 21.4 ^{\$}	280.7 ± 16.6 ^{**&}
Control positivo	140.7 ± 10.7	237.5 ± 2 [#]	224.8 ± 10.5 [*]	199.3 ± 10.3 ^{**}	199.5 ± 14.8	189.3 ± 24.8	197.3 ± 23.9 ^{**&}
Inulina (Dosis 1)	194.8 ± 13.3	259 ± 13.3 [#]	228 ± 18 [*]	216.4 ± 23.1 ^{**}	198.4 ± 28.4 ^{***}	201.2 ± 29.2	182.0 ± 30.0 ^{**&}
Inulina (Dosis 2)	175.0 ± 15.2	253.4 ± 9.3 [#]	244.0 ± 23.7	241 ± 33.8	240 ± 42.6	250.4 ± 48.8 ^{\$}	252.4 ± 58.7
Inulina (Dosis 3)	202.8 ± 8.3	252.7 ± 8.8 [#]	245.0 ± 19.1	225.8 ± 33.6 ^{**}	228.6 ± 35.2	221.0 ± 56.0	236.7 ± 42.6

[#]p<0.05 comparado con Semana 1

^{*}p<0.05 comparado con Semana 2

^{**}p<0.05 comparado con Semana 4

^{***}p<0.05 comparado con Semana 5

^{\$}p<0.05 comparado con Semana 6

[&]p<0.05 comparado con Semana 7

En esta tabla 7 se analizó la variación del peso corporal comparando cada peso con el de la semana anterior en cada grupo de tratamiento. La medición final fue, además, comparada con la medición anterior al inicio del tratamiento con inulina (semana 4). Se observa que el peso corporal varía significativamente ($p<0.05$) a lo largo de las semanas en el grupo control negativo, control positivo e inulina (dosis 1). Dicha variación se presenta en forma de aumento de peso en el grupo control negativo. En el grupo control positivo e inulina (dosis 1) la variación se presenta en forma de disminución de peso corporal. Los grupos restantes no varían significativamente sus pesos corporales.

Tabla 8.

Peso corporal final (g) y cambio del peso corporal durante el periodo de tratamiento.

Grupo	Peso corporal final (g)	Cambio en el peso corporal (g)
Control negativo	280.7 ± 16.6	41.0 ± 12.8
Control positivo	197.3 ± 23.9 ^a	-27.5 ± 16.2 ^a
Inulina (Dosis 1)	182.0 ± 30.0 ^a	-46.0 ± 12.1 ^a
Inulina (Dosis 2)	252.4 ± 58.7 ^c	8.4 ± 35.6 ^c
Inulina (Dosis 3)	236.7 ± 42.6	-8.3 ± 27.0 ^a

^ap<0.05 comparado con Control Negativo
^bp<0.05 comparado con Control Positivo
^cp<0.05 comparado con Inulina (dosis 1)
^dp<0.05 comparado con Inulina (dosis 2)

En esta tabla se comparó el peso corporal final de los animales entre distintos grupos de tratamiento. Se puede observar que el grupo control negativo es aquel que presentó mayor peso corporal, siendo esta diferencia significativa con respecto al grupo control positivo y al grupo inulina (dosis 1). No se detectaron diferencias significativas al comparar estos valores con los grupos restantes.

Por otro lado, se evaluó el cambio en el peso corporal de cada grupo restando el peso corporal final con el peso corporal previo al inicio del tratamiento (semana 4). Luego del análisis, se tiene que la inducción a DM2 (grupo control positivo) ocasiona una disminución en el peso corporal con respecto al grupo control negativo.

Según los resultados vistos en las primeras dos tablas, se afirma que las distintas dosis de inulina provocan una variación irregular (ciertas veces aumenta y otras disminuye) en el peso corporal (muchas veces no significativa).

2. Discusión

Se han utilizado a lo largo de los años modelos experimentales en animales, aunque estos no posean todas las características clínicas observadas en personas con diabetes, tratan de reflejar el patrón que sigue la enfermedad (66). El modelo utilizado con STZ permite cumplir con las principales características de la Diabetes Mellitus Tipo 2: resistencia a la insulina, disfunción parcial de las células β del páncreas e hiperglucemia, y además peroxidación lipídica (61)(5). El fármaco STZ ingresa a la célula β pancreática a través del transportador de glucosa GLUT-2, causando daño en el ADN por la producción de radicales libre (O_2^- , H_2O_2 y ON), como resultado la célula β es destruida por necrosis

(67). La dosis y la vía de administración resultan determinantes para el tipo de diabetes que se desea inducir (68). Se ha registrado que con dosis de 40 a 60 mg/kg de STZ después dos días aproximadamente genera diabetes no insulino dependiente (69). En consideración al sexo en los modelos experimentales, se usa de forma convencional animales machos, debido a que no presentan cambios fisiológicos como el ciclo menstrual, estral, gestacional y lactancia (70).

Se observó niveles elevados de glucosa a las 72 horas de la administración de streptozotocina, indicando un cuadro de hiperglicemia ($>200\text{mg/dl}$), también aumentó el volumen de orina con olor intenso, caída de pelo, pérdida de peso y debilidad general. Estos parámetros bioquímicos y clínicos indican que nuestro modelo de inducción de DM2 fue el adecuado (71).

Dentro del estudio, tres grupos experimentales (CDI1, CDI2 y CDI3) con DM2 fueron tratados con inulina, un producto de alto contenido de inulina a partir de la raíz de achicoria. La inulina perteneciente a la familia de los fructanos. Una fuente principal de este prebiótico es la raíz de achicoria, el cual ha sido objeto de diversas investigaciones (8) (9) (72) (73)(74). La primera dosis consistía en 500 mg/kg de peso, la segunda dosis 860 mg/kg de peso y la tercera de 1100 mg/kg de peso por un periodo de 4 semanas.

La dosis más alta del tratamiento con inulina (1100 mg/kg, grupo CDI3) bajo significativamente los niveles de glucosa en 39.1% con respecto al grupo control positivo. La inulina es metabolizada por las bifidobacterias en el aparato gastrointestinal para producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y estos ácidos grasos pueden retrasar el vaciado gástrico y motilidad del estómago (75)(76)(77); por tanto, probablemente haya favorecido la disminución de glucosa en suero del grupo CDI3. Otros estudios también reportan que los AGCC son los responsables de la disminución de la glucosa en animales que fueron tratados con inulina por 30 días (dieta con 10% de inulina). Ellos atribuyen este efecto a una mayor liberación o expresión de polipéptidos gastrointestinales como polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1 (78). Estos polipéptidos son capaces de incrementar la diferenciación de nuevas células β , a partir de células progenitoras ubicadas en el epitelio de los conductos pancreáticos (79). Esto mejora la respuesta y capacidad sensora a la glucosa, por el incremento de la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas (80). Todos estos mecanismos estarían contribuyendo al efecto hipoglucemiante del producto Orafiti por el alto contenido de inulina.

El malonaldehído (MDA) es un marcador del estrés oxidativo y se forma por la oxidación de lípidos, especialmente fosfolípidos. El MDA puede reaccionar con proteínas, ácidos nucleicos entre otros y estimular una respuesta inflamatoria, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Dentro de las complicaciones asociadas a la DM2 se tiene daños crónicos vasculares, ocasionado por la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) de nuestro organismo (5). Se ha demostrado que un estado hipoglucémico desencadena procesos bioquímicos dañinos como la inflamación y estrés oxidativo, generando un incremento de glicosilación, oxidación de lípidos y proteínas (6).

Los datos obtenidos en esta investigación mostraron un aumento significativo de MDA ($p < 0.05$) en los distintos grupos de tratamiento en comparación al grupo control negativo (CND), demostrando de esta manera que el método utilizado de inducción tiene un efecto directo en el desarrollo de peroxidación lipídica. Al analizar los tratamientos, se observó una disminución del 5% en la dosis máxima (CDI3) en comparación al control positivo; sin embargo, los otros tratamientos aumentaron en 5.9% y 44.8% para los grupos CDI2 y CDI1 respectivamente. Con estos resultados podemos inferir que el marcador de la peroxidación lipídica MDA disminuye a medida que se incrementa la dosis de inulina (Orafti). Se sabe que la inulina estimula la sacarólisis en la luz colónica y el crecimiento de lactobacilos y/o bifidobacterias, esto protege y evita la translocación de bacterias y la proliferación de patógenos en la submucosa. Consecuentemente disminuirá la oxidación de proteínas, el estrés oxidativo, MDA e inflamación (81).

Se ha reportado un aumento en la producción de endotoxinas, lipopolisacáridos (LPS) en personas diabéticas (82), alterando la motilidad gastrointestinal y ocasionando una respuesta inmune/inflamatoria. Además, se sabe que el butirato producto del metabolismo de la inulina suprime la proliferación de linfocitos e inhibe la producción de citosinas de linfocitos Th1, induce a la apoptosis de linfocitos T y regula positivamente la producción de IL-10 (83), mecanismos que explicarían el efecto positivo de la inulina sobre los marcadores inflamatorios. Aunque no se midió este marcador, sin embargo, podría haber favorecido a la disminución del MDA y se tendrá en consideración para futuras investigaciones.

En relación con el peso corporal, se sabe que es uno de los parámetros afectados en personas con DM2. La teoría refiere que previo al desarrollo a la enfermedad (DM2) se inicia el síndrome metabólico, diferenciado por el sobrepeso; en cambio, ya establecida la enfermedad, se observa una pérdida de peso de manera progresiva. En este estudio se logra observar el efecto de la DM2 sobre el peso de las ratas en los diferentes grupos de experimentación. En el grupo CND (no tratados con STZ) se observó una tendencia constante al aumento de peso, caso contrario, el grupo CD presenta una disminución

(29.7%) en el peso corporal en comparación al grupo CND, evidenciando un incremento en el catabolismo. La disminución en el peso observado en las ratas con hiperglicemia no controlada, es debido al resultado de la pérdida de proteínas debido a la imposibilidad de usar los carbohidratos como fuente de energía. Este descenso en el peso también es asociado a la excesiva diuresis, cuadro característico de diabetes. En consecuencia, los resultados concuerdan con los reportados en la literatura (84) (85). No obstante, este efecto fue minoritario en el grupo de tratamiento con dosis media 10% (CDI2) y alta 15.6% (CDI3), donde a partir de la segunda semana de tratamiento se observa un incremento de peso hasta el final de la investigación.

Los datos obtenidos en esta investigación demuestran que a medida que se incrementa la inulina disminuye los niveles de glucosa, especialmente con la dosis 3. Este resultado estaría contrarrestando los efectos causados por la DM2 (hiperglucemia posprandial, polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso), sugiriendo que la alimentación con inulina en la dieta de las ratas previamente tratadas con STZ mejora la homeostasis de la glucosa.

Capítulo V

Conclusiones y recomendaciones

1. Conclusiones

- Los tratamientos diarios de inulina (500, 860 y 1100 mg/kg), administrados por sonda orogástrica en ratas inducidas a diabetes mellitus tipo 2, no evidenciaron efectos significativos en la disminución de MDA.
- El tratamiento con dosis elevada de inulina (CDI3, 1100 mg/kg) de 4 semanas presentó mejora en la homeostasis de la glucosa, logrando disminuir los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas inducidas con STZ.
- Los grupos de tratamiento CDI2 y CDI3 muestran una tendencia a la recuperación de peso con respecto al control diabético, aunque no es significativo.

2. Recomendaciones

- La extracción de los órganos como hígado, corazón y páncreas, y realizar cortes histológicos para observar los efectos físicos de la solución de inulina (Orafti) sobre estos órganos y complementar los resultados del tratamiento.

Referencias

1. Edición S. Atlas de la DIABETES de la FID. 2015.
2. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J. II Consenso de la sociedad Chilena de Endocrinología y diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Medica Chile*. 2015;27(5).
3. Hered RM, Hered RM. Diabetes Mellitus en el Perú : hacia dónde vamos. 2015;(8):3–4.
4. Sistema E, Ministerio E, Sistema E, Epidemiol V. Situación de la vigilancia de diabetes en el Perú , al I semestre de 2013 Dirección General de Epidemiología | Dirección General de Epidemiología. 2013;22(39):825–8.
5. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058–70.
6. Beristain-pérez AS, Sánchez-rodríguez MA, Ruiz-ramos M, Mendoza-núñez M. Estrés oxidativo como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus , osteoartritis o hipertensión arterial en adultos mayores. 2006;31.
7. Sandoval M, Okuhama NN, Angeles FM, Melchor V V., Condezo LA, Lao J, et al. Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chem*. 2002;79(2):207–13.
8. Roberfroid MB. Concepts and strategy of functional food science: The European perspective. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6 SUPPL.):1660–4.
9. Brighenti F, Casiraghi MC, Canzi E, Ferrari a. Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. 1999;53(9):726–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509770>
10. Balcázar-Muñoz BR, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M. Efecto de la administración oral de inulina sobre el perfil de lípidos y la sensibilidad a la insulina en individuos con obesidad y dislipidemia. *Rev Med Chil*. 2003;131(6):597–604.
11. Peran L, Camuesco D, Comalada M, Nieto A, Concha A, Adrio JL, et al. *Lactobacillus fermentum*, a probiotic capable to release glutathione, prevents colonic inflammation in the TNBS model of rat colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(8):737–46.

12. Bahmani F, Tajadadi-Ebrahimi M, Kolahehdooz F, Mazouchi M, Hadaegh H, Jamal AS, et al. The Consumption of Synbiotic Bread Containing *Lactobacillus sporogenes* and Inulin Affects Nitric Oxide and Malondialdehyde in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Nutr.* 2015;5724(May 2016):1–8.
13. Application of inulin and oligofructose in health and nutrition Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. 2015;(January 2003).
14. Abbasalizad M, Zare A, Dehghan P. The effect of enriched chicory inulin on liver enzymes , calcium homeostasis and hematological parameters in patients with type 2 diabetes mellitus : A randomized placebo-controlled trial. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2016;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.10.009>
15. De White E. El ministerio de curación. 2ª. Sudamericana ACE, editor. Argentina: Asociación Casa Editora Sudamericana; 2007. 256 p.
16. De White E. Consejos sobre el régimen alimenticio. 2ª. Argentina: Asociación Casa Editora Sudamericana; 2013. 555 p.
17. Gónzales J. 101 secretos para una vida sana. 1ª. Argentina: Asociación Casa Editora Sudamericana; 2012. 200 p.
18. DeVries JW, Camire ME, Cho S, Craig S, Gordon D, Jones JM, et al. The definition of dietary fiber. *Cereal Foods World.* 2001;46(3):112–29.
19. Ramos E, Romeo J, Wärnberg J, Marcos A. Alimentos funcionales: aproximación a una nueva alimentación. Instituto de Nutrición y trastornos alimentarios. 2010. 238 p.
20. Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutr Hosp.* 2006;21(SUPPL. 2):61–72.
21. Thome L. Medicamentos herbarios tradicionales. 1885;9–10.
22. Fischer S, Wilckens R, Vidal I, Astete P, Maier J. Chicory (*Cichorium intybus* L.) response to magnesium application | Respuesta de la achicoria (*Cichorium intybus* L.) a la aplicación de magnesio. *Chil J Agric Anim Sci.* 2016;32(1):3–11.
23. Roberfroid MB. Prebiotics : preferential substrates for specific germs ? 1 – 3. 2001;73:406–9.
24. Madrigal L, Sangronis E. La inulina y derivados como ingredientes claves en

- alimentos funcionales. Arch Latinoam Nutr. 2007;57(4):387–96.
25. Campos H. Aplicación de inulina de dalia y de achicoria en el desarrollo de productos alimenticios. 2009;75.
 26. Waes C Van, Baert J, Carlier L, Bockstaele E Van. A Rapid Determination of the Total Sugar Content and the Average Inulin Chain Length in Roots of Chicor y (Cichorium intybus L). 1998;107(April 2016):107–10.
 27. Gray J. Fibra dietética. Definición, análisis, fisiología y salud. [Internet]. Fst.Sagepub.Com. 2006. 1-48 p. Available from: <http://fst.sagepub.com/content/3/4/306.2.full.pdf>
 28. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID [Internet]. International Diabetes Federation. 2015. 144 p. Available from: http://www.fmdiababetes.org/fmd/des/SP_6E_Atlas_Full.pdf
 29. WHO. Definition,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [Internet]. 1999. p. 1–59. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf
 30. Loiola PE. Guía de actualización en diabetes melitus tipo 2. 2016;1:1–255.
 31. Sociedad peruana de Endocrinologia. Guía peruana de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Guia Peruana De Diagnostico. 2008. 138 p. Available from: http://www.endocrinoperu.org/pdf/Guia_Peruana_de_Diagnostico_Control_y_Tratamiento_de_la_Diabetes_Mellitus_2008.pdf
 32. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015;38(January):S8–16.
 33. Ezkurra P. Guía de actualización en diabetes Mellitus tipo 2. :253.
 34. Mata M, Artola S, Escalada J, Ezkurra P, Ferrer J, Fornos J, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de trabajo de consensos y guías clínicas de la sociedad española de diabetes. 2017;62(3).
 35. Cases MM, Artola S, Escalada J, Loyola PE, Carlos J, García F, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes . Grupo de trabajo de consensos y guías clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. 2014;6(4):26–39.
 36. Plus CL. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2013;51(1).
 37. Sarmiento EG, Mena-bernal MCH. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia ,

- formas de comienzo , manifestaciones clínicas , historia natural. *Medicine* (Baltimore) [Internet]. 2008;10(17):1091–101. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)73212-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0211-3449(08)73212-0)
38. Froguel, Philippe; Zouali, Habib; Vionnet, Nathalie; Velho, Gilberto; Vaxillaire, Martine; Lesage, Suzanne; Stoffel, Markus; Takeda, Jun; Passa Philippe; Permutt, Alan; Beckmann, Jacques; Bell, Graeme; Cohen D. Familial hyperglycaemia due to mutations in glucokinase: definition of a new subtype of non-insulin-dependent (type 2) diabetes. *N Engl J Med*. 2014;328(10):697–701.
 39. Torre EM, Tejedor JL, Menéndez SA, Núñez-cortés JM, García AA, Domingo MP, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 . Documento de consenso. 2011;
 40. Javier J, Bravo M. Guías en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Semer Med Gen / Fam* [Internet]. 2014;40(April 2012):11–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593\(14\)74392-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593(14)74392-8)
 41. Plata L, Social S. Manual de automonitoreo de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).
 42. Mu EG, Ang M, Escorza Q. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. 2013;32(2):53–66.
 43. Ramos M, Batista C, Gómez B, Zamora A. Diabetes , estrés oxidativo y antioxidantes. 2006;VIII:7–15.
 44. Hernández JC, Emiliano M, Puig L, García PH, Marcel EAA, Quesada MY. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. 2011;58:4–15.
 45. Adulto CDEL. *Cardiología*. 2017;21(6):392–8.
 46. Wiener lab. Glicemia enzimática AA, para la determinación de glucosa en suero, plasma, orina o líquido cefalorraquídeo. 2000;1–9.
 47. Salgado RV. *Manual De Prácticas*. *Bioquim Clin*. 2009;(Clave 1807):160.
 48. Norat T, Tjønneland A. Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries : The EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of ... Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries : the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of pro. 2015;(May).
 49. Muñoz Ohmen SÁ, Restrepo Molina DA, Sepúlveda Valencia JU. Revisión : Inulina en Algunos Derivados Cárnicos. *Rev Fac Nal Agr Medellín*. 2012;65(2):6789–98.

50. De Luis DA, De La Fuente B, Izaola O, Conde R, Gutiérrez S, Morillo M, et al. Ensayo clínico aleatorizado con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos. *Nutr Hosp.* 2010;25(1):53–9.
51. Marti Del Moral A, Moreno-Aliaga MJ, Hernández JAM. Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico. *Nutr Hosp.* 2003;18(4):181–8.
52. Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Asghari Jafar-abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Nutrition* [Internet]. 2014;30(4):418–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.005>
53. Prosky L, Hoebregs H. Nutritional and Health Benefits of Inulin and Oligofructose Methods to Determine Food Inulin and Oligofructose 1. *J Nutr.* 1999;129:1418–23.
54. Mitri J, Dawson-hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic b cell function , insulin sensitivity , and glycemia in adults at high risk of diabetes : the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial 1 – 4. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):486–94.
55. Jackson KG, Taylor GRJ, Clohessy AM, Williams CM. The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle-aged men and women. *Br J Nutr.* 1999;82(1):23–30.
56. Bonsu NKA, Johnson CS, Mcleod KM. Can dietary fructans lower serum glucose? *J Diabetes.* 2011;3(1):58–66.
57. Kumar SA, Ward LC, Brown L. Inulin oligofructose attenuates metabolic syndrome in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *Br J Nutr.* 2016;116(9):1502–11.
58. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación [Internet]. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2014. 1-589 p. Available from: <https://mail.google.com/mail/u/1/#inbox/15a4cf4b02ab7f85?projector=1>
59. Fuentes F, Mendoza R, Rosales A, Cisneros A. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio:Raton [Internet]. Instituto nacional de salud. 2008. 1-54 p. Available from: www.ins.gob.pe/insvirtual/images/.../GUIA_ANIMALES_RATON.pdf
60. Levano Salazar ML. Efecto de la Inulina extraído de la raíz de *Cichorium intybus* L . sobre el perfil lipídico en ratas dislipidémicas. 2011;
61. Mohammed A, Koorbanally NA, Islam S. Ethyl acetate fraction of *Aframomum*

- melegueta fruit ameliorates pancreatic β -cell dysfunction and major diabetes-related parameters in a type 2 diabetes model of rats. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2015;175:518–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.011>
62. Orafti. Hoja de especificaciones técnicas. 2016;9–10.
 63. Sigma A. Product specification. Interface. 2001;1–16.
 64. Gastell PLP, De Alejo JLP. Métodos para medir el daño oxidativo. *Rev Cuba Med Mil.* 2000;29(3):192–8.
 65. Brey L, Rodríguez K. Aspectos éticos de la experimentación con animales. *Bioética* [Internet]. 2007;25–7. Available from: <http://www.cbioetica.org/revista/72/722527.pdf>
 66. Bequer Mendoza L, Gómez T, Molina JL, López F, Gómez CL, Clapés S. Inducción de hiperglucemias moderadas en ratas wistar por inoculación neonatal de estreptozotocina. ¿Inyección subcutánea o intraperitoneal? *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2014;51(4):178–84.
 67. Ariza Vázquez L. Estudio de la vía de señalización de NRG1typeIII en el desarrollo de la neuropatía diabética. (Tesis Doctoral). 2010;13–9.
 68. Bequer L, Gómez T, Molina JL, Artiles D, Bermúdez R, Clapés S. Acción de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal de la diabetes. *Biomédica* [Internet]. 2016;36(2):230. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2686>
 69. Fröde TS, Medeiros YS. Animal models to test drugs with potential antidiabetic activity. *J Ethnopharmacol.* 2008;115(2):173–83.
 70. Nesquen T. Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en ratas con diabetes tipo 1 y 2. *Fac Farm y Bioquímica.* 2007;Magíster:68.
 71. Lerco MM, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes Mellitus, induzido pela aloxana em ratos: estudo clínico e laboratorial. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2003;18(2):132–42. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502003000200010&lng=pt&tlng=pt
 72. Balcázar-Muñoz BR, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M. Efecto de la administración oral de inulina sobre el perfil de lípidos y la sensibilidad a la insulina

- en individuos con obesidad y dislipidemia. *Rev Med Chil* [Internet]. 2003 Jun [cited 2017 Apr 30];131(6):597–604. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
73. Aliasgharzadeh A, Khalili M, Mirtaheeri E, Gargari BP, Tavakoli F, Farhangi MA, et al. A combination of prebiotic inulin and oligofructose improve some of cardiovascular disease risk factors in women with type 2 diabetes: A randomized controlled clinical trial. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(4):507–14.
 74. Chi Z, Zhang T, Cao T, Liu X, Cui W, Zhao C. Bioresource Technology Biotechnological potential of inulin for bioprocesses. *Bioresour Technol* [Internet]. 2011;102(6):4295–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2010.12.086>
 75. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545–53.
 76. Greenbaum CJ, Havel PJ, Taborsky GJ, Klaff LJ. Intra-islet insulin permits glucose to directly suppress pancreatic A cell function. *J Clin Invest*. 1991;88(3):767–73.
 77. Imeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Peñacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol*. 1997;273(4 Pt 1):G920–7.
 78. Kok NN, Morgan LM, Williams CM, Roberfroid MB, Thissen J, Delzenne NM. Polypeptide and Insulin-Like Growth Factor I as Putative Mediators of the Hypolipidemic Effect of Oligofructose in Rats 1 , 2. 1998;(March):1099–103.
 79. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Mosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*. 2004;47(5):806–15.
 80. Laskar J, Joutel F, Robutel P. Pancreatic betacells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature*. 1993;361.
 81. Papandreou D, Noor ZT, Rashed M. The Role of Soluble, Insoluble Fibers and Their Bioactive Compounds in Cancer: A Mini Review. *Food Nutr Sci* [Internet]. 2015;6(1):1–11. Available from: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/fns.2015.61001>
 82. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher M, Da Silva NF, Khanolkar M, et al.

Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(3):740–7.

83. Watzl B, Gierbach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr* [Internet]. 2005;93(S1):S49. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114505000802
84. Figueroa CG, Pérez IH, Mejía RZ. Caracterización de un modelo de diabetes tipo 2 en ratas Wistar hembra Characterization of a type 2 diabetes model in female Wistar rats. *RevMVZ Córdoba.* 2013;18:3699–707.
85. Mora A, Aragón D, Ospina L. Caracterización del estrés oxidativo en ratas wistar diabéticas por estreptozotocina. *Rev la Fac Quim Farm.* 2009;16(3):311–9.

Anexo 1: Ficha de control de evaluación de peso corporal

Fecha	
Hora	
Recolector de datos	

Semana	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Observaciones
Basal							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							

Anexo 2: Ficha de control de inducción - diabetes

Fecha	
Hora	
Recolector de datos	

Grupo experimental		Peso gr	Dosis diaria 40 mg/kg	Estreptozotocina intraperitoneal	Fructosa 10 %	Observaciones
Grupo control negativo: Ratas sin diabetes mellitus tipo II	A					
	B					
	C					
	D					
	E					
Grupo control Positivo: Ratas con diabetes mellitus tipo II	A					
	B					
	C					
	D					
	E					
Grupo Experimental 1: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 500 mg/kg de inulina	A					
	B					
	C					
	D					
	E					
Grupo Experimental 2: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 860 mg/kg de inulina	A					
	B					
	C					
	D					
	E					
Grupo Experimental 3: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 1100 mg/kg de inulina	A					
	B					
	C					
	D					
	E					

Anexo 3: Ficha de control de diabetes - nivel de glucosa

Fecha	
Hora	
Recolector de datos	



Grupo experimental		Semanas										Observaciones
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Grupo control negativo: Ratas sin diabetes mellitus tipo II	A											
	B											
	C											
	D											
	E											
Grupo control Positivo: Ratas con diabetes mellitus tipo II	A											
	B											
	C											
	D											
	E											
Grupo Experimental 1: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 500 mg/kg de inulina	A											
	B											
	C											
	D											
	E											
Grupo Experimental 2: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 860 mg/kg de inulina	A											
	B											
	C											
	D											
	E											
Grupo Experimental 3: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 1100 mg/kg de inulina	A											
	B											
	C											
	D											
	E											

Anexo 4: Ficha de control de ingesta de inulina

Fecha	
Hora	
Recolector de datos	

Grupo experimental		Ganancia de peso gr/día	Alimento proporcionado ml	Alimento consumido ml	Observaciones
Grupo control negativo: Ratas sin diabetes mellitus tipo II	A				
	B				
	C				
	D				
	E				
Grupo control Positivo: Ratas con diabetes mellitus tipo II	A				
	B				
	C				
	D				
	E				
Grupo Experimental 1: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 500 mg/kg de inulina	A				
	B				
	C				
	D				
	E				
Grupo Experimental 2: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 860 mg/kg de inulina	A				
	B				
	C				
	D				
	E				
Grupo Experimental 3: Ratas con diabetes mellitus tipo II+ 1100 mg/kg de inulina	A				
	B				
	C				
	D				
	E				

Anexo 5: Composición nutricional de alimento de ratones

	UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos		
ALIMENTOS BALANCEADOS			
Valor Nutricional	Energía Metabolizable	(Mcal/kg)	2.9
	Proteína	(% mín)	17
	Lisina	(% mín)	0.92
	Met – Cist	(% mín)	0.98
	Grasa	(% mín)	6
	Calcio	(% mín)	0.63
	Fosforo disponible	(% mín)	0.37
	Fibra	(% máx)	4
	Humedad	(% máx)	12
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Alimento diseñado para ratones de laboratorio (Crecimiento/Reproducción). - Favorece el desarrollo de una flora intestinal adecuada. - Condición optima de pH estomacal. - Diámetro de pellets 8.0 mm - Longitud de pellets 6.0 – 8.0 mm 		
Ingredientes	Harina de maíz Torta de soya 48 Harina integral extruida de soya Subproductos de molinería de trigo Aceite vegetal Carbonato de calcio Fosfato dicalcico	Cloruro de colina 60% Cloruro de sodio Aminoácidos sintéticos Premezcla vitaminas – minerales Antioxidantes Antifungicos	



LA MOLINA CALIDAD TOTAL LABORATORIOS UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA

Instituto de Certificación, Inspección y Ensayos



INFORME DE ENSAYOS

Nº 009982 - 2016

SOLICITANTE : LISSETTE FLORES DE VALGAS VELEZ
DIRECCIÓN LEGAL : VILLA BETANIA - ÑAÑA CHOSICA
: RUC: --- Teléfono: 982622880
PRODUCTO : ALIMENTO BALANCEADO PARA RATAS
NÚMERO DE MUESTRAS : Uno
IDENTIFICACIÓN/MTRA. : S.I
CANTIDAD RECIBIDA : 1001,7 g (+envase) de muestra proporcionada por el solicitante.
MARCA(S) : S.M.
FORMA DE PRESENTACIÓN : Envasado, la muestra ingresa en bolsa cerrada.
SOLICITUD DE SERVICIO : S/S N°EN-005442 -2016
REFERENCIA : ACEPTACIÓN TELEFÓNICA
FECHA DE RECEPCIÓN : 13/10/2016
ENSAYOS SOLICITADOS : FÍSICO/QUÍMICO
PERÍODO DE CUSTODIA : 3 Meses, a partir de la fecha de recepción.
RESULTADOS :

ENSAYOS FÍSICOS/QUÍMICOS :

ALCANCE : N.A.

ENSAYO	RESULTADO
1.- Humedad (g / 100 g de muestra original)	14,1
2.- Grasa (g / 100 g de muestra original)	2,9
3.- Energía Total(Kcal / 100 g de muestra original)	337,3
4.- Carbohidratos(g / 100 g de muestra original)	59,4
5.- Cenizas(g / 100 g de muestra original)	5,2
6.- Proteína(g / 100 g de muestra original) (Factor: 6,25)	18,4
7.- % Kcal. proveniente de Proteínas	21,8
8.- % Kcal. proveniente de Grasa	7,7
9.- % Kcal. proveniente de Carbohidratos	70,5
10.- Vitamina C(mg / 100 g de muestra original)	0,9

MÉTODOS UTILIZADOS EN EL LABORATORIO :

- 1.- AOAC 934.01 Cap. 4 Ed. 19 Pag. 1 2012
- 2.- AOAC 954.02 Cap. 4 Ed. 19 Pag. 40-41 2012
- 3.- Por Cálculo MS-INN Collazos 1993
- 4.- Por Diferencia MS-INN Collazos 1993
- 5.- AOAC 942.05 Cap. 4 Ed. 19 Pag. 8 2012
- 6.- AOAC 954.01 Ed. 19 Cap. 4 Pág. 24-25 2012
- 7.- Por Cálculo MS-INN Collazos 1993
- 8.- Por Cálculo MS-INN Collazos 1993
- 9.- Por Cálculo MS-INN Collazos 1993
- 10.- AOAC 967.21 Ed. 19 Cap. 45 Pág. 22-23 2012

CONTINÚA INFORME DE ENSAYOS Nº 009982 - 2016

Pág 1/2

Av. La Molina S/N (frente a la puerta principal de la Universidad Agraria) - La Molina - Lima - Perú

Telf.: (511) 3495640 - 3492507 Fax: (511) 3495794

E-mail: mktg@lamolina.edu.pe - Página Web: www.lamolina.edu.pe/calidadtotal - la molina calidad total

Hoja de Especificaciones

Orafti®GR



DOC.CHA4-03*05/11

Descripción

Orafti®GR	Es un ingrediente alimenticio compuesto principalmente por inulina de achicoria. Orafti®GR. Es un polvo <u>Granulado</u> .
Inulina de achicoria	Es una mezcla de oligo- y polisacáridos compuestos de unidades de fructosa unidas entre si mediante enlaces $\beta(2-1)$. Prácticamente cada molécula se termina con una unidad de glucosa. El numero total de unidades de fructosa o glucosa (=grado de polimerización o DP) de la gama de inulinas de achicoria se halla principalmente entre 2 y 60.

Especificaciones de composición

Métodos analíticos: ver nuestros Folletos Técnicos

Inulina*	≥ 90 g/100g
Glucosa + fructosa + sacarosa*	≤ 10 g/100g
Materia seca (grav.)	(97 ± 2) g/100g
Contenido de carbohidrato*	> 99.5 g/100g
Promedio DP de la inulina	≥ 10
Cenizas (sulfatadas)*	< 0.2 g/100g
Conductividad (w = 15 g/100g)	< 250 μ S/cm
Metales pesados*	Pb ≤ 0.02 mg/kg As ≤ 0.03 mg/kg Cd, Hg cada uno ≤ 0.01 mg/kg
pH (w = 10g/100g)	5.0 - 7.0

* expresados sobre materia seca (DM).

Especificaciones microbiológicas

Todos los valores expresados en base materia seca.
Métodos Analíticos: ver nuestros Folletos Técnicos.

Aerobios mesófilos - recuento total	max. 1000 cfu por g
Levaduras	max. 20 cfu por g
Mohos	max. 20 cfu por g
Esporas termofilas aerobicas	max. 1000 cfu por g
Esporas termofilas anaerobicas productores de H2S	max. 25 cfu por g
Enterobacteriaceae	negativo en 1 g
Bacillus cereus	max. 100 cfu por g
Staphylococci coagulasa positivo	negativo en 0.1 g
Escherichia coli	negativo en 1 g
Clostridia	negativo en 1 g
Salmonella	negativo en 250 g
Listeria	negativo en 25 g

Etiquetado

Todos los valores son valores expresados por 100 g de producto comercial.

Carbohidratos	8 (97 ¹⁾)	Proteína	ausente ⁴⁾
Azúcares	8	Grasa	ausente ⁴⁾
Fibra dietética ²⁾	89	Gluten	ausente ⁴⁾
Valor calórico ³⁾	210 kcal/882 kJ	Lactosa	ausente ⁴⁾
Vitaminas and Minerales	Insignificante	Pesticidas	negativo ⁵⁾

Alergenos no requiere etiquetado de alergenos por disposiciones de EU/US ⁵⁾

1) incluyendo fibra dietética

2) medido por el método AOAC 997.08

3)) valor calórico basado en 2 Kcal/g para fibra dietética referido a EU Directiva 2008/100/EC (enmienda 90/496/EEC) con efecto desde el 31 de octubre 2012. Por favor adaptar a las regulaciones locales, si es necesario.

4) "ausente" significa no aplicado en ninguno de nuestros procesos de fabricación y ausente en los locales e instalaciones de producción.

5) para mas información, consulte los detalles de las declaraciones individuales de Beneo – Orafti.

Otra información (ver también nuestros folletos técnicos)

Aspecto*	Polvo blanco fino
Comportamiento*	Higroscopico
Sabor*	Ligeramente dulce, sin dejar gusto
Solubilidad en agua*	120 g/l a 25 °C – 350 g/l a 90 °C
Mojabilidad en agua*	Buena
Dispersabilidad en agua*	Buena – eventualmente se requiere agitar.
Propiedades y aplicaciones	Ver nuestros folletos técnicos.
Tamaño de partículas*	Ver documento "Tamaño de Partícula".
Densidad*	Approx. (580 ± 50) g/l
Etiquetado – Lista de ingredientes	Inulina
Seguridad	Seguro. No tóxico. No peligroso. Es como otros polvos finos que cuando se mezclan con el aire y se encienden, pueden causar una explosión.
Información adicional	El consumo excesivo puede causar efectos laxantes.
Envasado	Sacos de papel en pallet, ver 'Especificaciones de envasado de polvos'
Condiciones óptimas de almacenamiento	Fresco (< 25 °C) y seco (< 60 % RH). En su envase hermético original.
Máxima duración	3 años desde la fecha de producción (ver también fecha de etiqueta de envase y CoA) Garantizados: mínimo 18 meses desde entrega de la planta de producción.
Condiciones de transporte	Acorde al documento 'Condiciones de Transporte'
Irradiación	No irradiado.
GMO	No contiene GMO o componentes derivados de GMO. No es producido utilizando tecnología basada en GMO.
Kosher	Certificado, Orthodox Union
Halal	Majelis Ulama Indonesia
Origen vegetal	Adecuado para vegetarianos & vegans
Producido por	BENE-Orafti – ver dirección en etiqueta de envase

Representado por :

SIGMA-ALDRICH®

sigma-aldrich.com

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA

Website: www.sigmaaldrich.com

Email USA: techserv@sigmaaldrich.com

Outside USA: eurtechserv@sigmaaldrich.com

Product Specification

Product Name:

Streptozotocin - ≥75% α-anomer basis, ≥98% (HPLC), powder

Product Number:

S0130

CAS Number:

18883-86-4

MDL:

MFCD00006607

Formula:

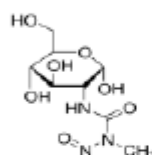
C₈H₁₅N₃O₇

Formula Weight:

265.22 g/mol

Storage Temperature:

-20 °C



TEST

Specification

Appearance (Color)	White to Light Yellow
Appearance (Form)	Powder
Solubility (Color)	Very Faint Yellow to Dark Yellow
Solubility (Turbidity)	Clear
50 mg/mL, H ₂ O	
Proton NMR spectrum	Conforms to Structure
¹³ C NMR spectrum	Conforms to Structure
Water (by Karl Fischer)	≤ 3.0 %
Carbon (anhydrous)	35.9 - 36.6 %
Nitrogen (anhydrous)	15.4 - 16.2 %
% Purity (HPLC)	≥ 98
Purity (HPLC)	≥ 75 %
Alpha Anomer by HPLC	

Specification: PRD.3.ZQ5.10000045304

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

BIOTERIO

Facultad Ciencias de la Salud

Grupo Control Negativo
(CND)

GRUPOS EXPERIMENTALES

Grupo Control Positivo
(CD)

Grupo 1
CDI1

Grupo 2
CDI2

Grupo 3
CDI3



Grupo Control Positivo
(CD)



Grupo Control Negativo
(CND)



Grupo 1
(CD1)



Grupo 2
(CDI2)



Grupo 3
(CDI3)



Grupo Control Positivo
(Cambio de peso significativo)



Comparación de cambios físicos entre CND y CD



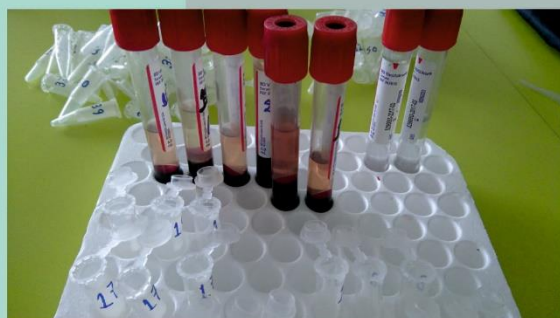
Comparación de cambios físicos entre CDI1, CDI2, CDI3 Y CD



Punción Cardiaca
(Extracción de sangre)



Extracción de órganos
(Hígado)



Obtención de suero